

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771046 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771046

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07J

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **04.04.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **04.04.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.10.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

05.04.1976 GB 7613707

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Laboratories Limited, Greenford, Middlesex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Philipps, Gordon Hanley, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Ewan, George Blanch, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Steroidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Steroider och förfarande för deras framställning

on
olemassa
mutta ei
lisäty vielä
selitykseen
jälkellä
kyllä viras-
toon suomenkiel-

Hakemukseen tulee lisätä ehdotuksella
taulukko missä "valmistus"- ja suoritussimerkeissä
on näytetty yhdistenumeroita on löydettävissä (LXX 55. m.)

Tas mennellään

KS
muut
vaatim

Steroidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Steroider och
förfarande för deras framställning

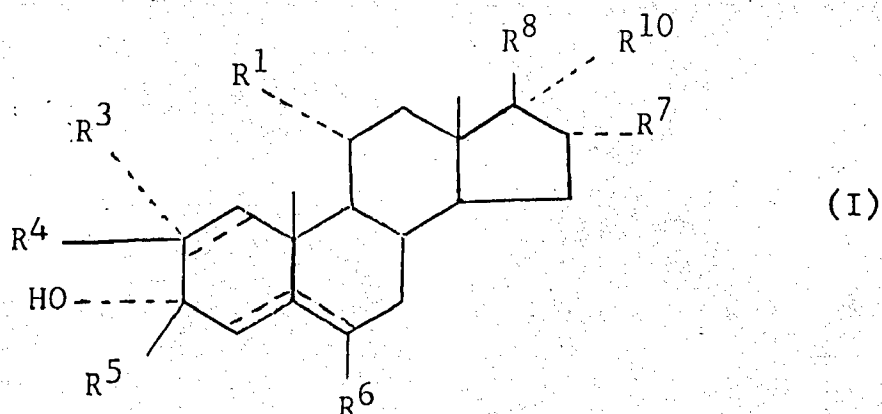
Tämä keksintö koskee anesteettisiä steroideja.

Tunnetaan useita steroideja, joilla on anesteettinen akti-
teetti ja joista useimmat ovat 3 α -hydroksi-5 α - tai Δ^4 -yhdisteitä
17 α -substituoimaton-20-okso-pregnaani- ja -androstaanisarjoissa,
jolloin parhaimmissa yhdisteissä on usein 11-oksoryhmä. Näillä
yhdisteillä on useimmiten riittämätön liukoisuus veteen ja annostel-
taessa niitä vesiliuoksina on ollut lisättävä parenteraalisesti
hyväksyttäviä ei-ionisia pinta-aktiivisia aineita, kuten on esim.
kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1317184 koskien tärkeitä
anesteettisiä 3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-11,20-dioneja. Tunnetaan myös
anesteettisiä steroideja, joissa on vesiliukoisiksi tekeviä ryhmiä
steroidirungon eri asemissa, esim. 2 β - tai 3 α -asemassa tai 21-ase-
massa pregnaaneissa tai 17 β -asemassa androstaaneissa, mutta vesi-
liukoiseksi tekevän ryhmän liittäminen on usein johtanut akti-
teetin tai stabiliteetin pienenemiseen.

Nyt on todettu hyvin mielenkiintoinen anesteettinen akti-
teetti 3 α -hydroksi-5 α -, -5 β - tai Δ^4 - tai Δ^5 -pregnaaneissa ja
-androstaaneissa ja niiden D-homo-analogeissa, joissa on aminoryhmä,
joka on disubstituoitu alifaattisilla tai aralifaattisilla ryhmillä

tai heterosyklisellä aminoryhmällä ll~~a~~asemassa, erikoisesti näiden yhdisteiden ja happojen muodostamissa vesiliukoisissa suoloissa.

Keksinnön mukaisesti on siten aikaansaatu steroideja, joilla on kaava:



jossa R_1 on ryhmä $-NR^aR^b$,

jossa R^a ja R^b (jotka voivat olla samoja tai erilaisia) ovat C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -alkenyylit tai sykloalkyyli (edellyttettynä että R^a ja R^b yhdessä sisältävät 2-7 hiiliatomia ja että kun R^a ja/tai R^b on alkenyyliryhmä, niin hiiliatomi tai atomit, jotka ovat ryhmän $-NR^aR^b$ typpiätoimin vieressä, ovat tyydytettynä), tai toinen R^a ja R^b on bentsoyylit tai fenetyylit ja toinen on metyyli, tai R^a ja R^b (yhdes- sä typpiätoimin kanssa) merkitsevät atsetidino-, pyrrolidino-, pi- peridino-, heksametyleenit-imino- tai morfolino-ryhmää, jotka ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla me- tyyliryhmällä; R^3 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyliryhmä; R^4 on vety- atomi tai C_{1-5} -alkyyli, C_{1-5} -alkoksi (joka voi olla mahdollisesti substituoitu halogeeniatomilla, esim. kloorilla), bentsoyylitoksi, C_{2-5} -alkanoyylitoksi, tai tiosyanato tai halogeeniatomi; R^5 on vetyatomi tai metyyliryhmä; R^6 on vetyatomi tai metyylit- ryhmä; R^7 on vetyatomi tai (lukuunottamatta tapauksia kun R^8 on ryhmä (c) määriteltynä myöhemmin) klooriatomi; ja R^8 on (a) syanoryhmä; (b) ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyliryhmä tai sellainen ryhmä substituoitu seuraavilla: fluoriatomi, C_{1-4} -alkoksi, hydrok- si, C_{1-4} -alkyyli, metoksimetyyli, etoksimetyyli, C_{2-5} -alkanoyylitoksi, bentsoyylitoksi tai C_{2-5} -alkoksikarbonyylitoksi; tai R^9 on C_{1-5} -alkoksi tai syklopropyyli; tai R^9 on ryhmä $-NR^xR^y$, jossa R^x ja R^y (jotka voivat samoja tai erilaisia) ovat metyyli tai etyyli; tai (c) vinyyliryhmä tai yhdessä R^{10} kanssa Z-substituoitu metyleeniryhmä, jossa substituenttina on metyyli tai syano; R^{10} on vetyatomi (lu-

kuunottamatta tapausta kun R^8 ja R^{10} yhdessä merkitsevät substitu-
oitua metyleeniryhmää); katkoviiva osoittaa kaksoissidoksien mah-
dollista läsnä oloa osoitetuissa asemissa; edellytettynä että aina-
kin toinen R^3 ja R^4 on vetyatomi; että R^3 ja R^4 yhdessä merkitsevät
vetyatomia silloin kun 1,2-kaksoissidos on läsnä; ja että 2-asema
on tyydytetty silloin kun 4,5-kaksoissidos on läsnä; ja että
 R^3 on vetyatomi, R^4 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä ja R^5 on vetyato-
mi tai mahdollisesti (sulloin kun R^4 on vetyatomi) metyyli-ryhmä
silloin kun $5/\beta$ -vetyatomi on läsnä; ja niiden D-homoanalogeja,
joissa on $17a/\beta$ -asemassa R^8 , $17a\alpha$ -asemassa R^{10} ja 17-asemassa R^7 ;
ja niiden happoadditiosuoloja.

Suoritetut kokeet ovat osoittaneet keksinnön mukaisten yh-
disteiden olevan yleensä hyviä anesteettisia aineita aikaansaaden
tavallisesti nopeasti anestesian laskimonsisäisesti annosteltuna.
Vesiliukoiset suolat ovat erikoisen tärkeitä siinä suhteessa, että
niistä voidaan valmistaa vesiliuos, ja yleensä verrattuna tunnet-
tuihin vesiliukoisiin anesteettisiin steroideihin ne ovat parempia
koskien niiden anestesian voimakkuutta ja/tai laatua ja/tai sivu-
vaikutuksien, kuten laskimontukkotulehduksen ^{puuttumista} vapautta. Vesiliukois-
ten suolojen vesiliukoksien on yleensä todettu olevan hyvin stabiile-
ja. Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään anestesian aikaansaa-
miseksi, jota ylläpidetään esim. sisäänhengitettävän anesteettisen
aineen, kuten eetterin, halotaanin, typpioksidin tai triklooriety-
leenin avulla. Yhdisteet voivat myös ylläpitää anestesiaa riittä-
vässä määrässä kirurgisten käsittelyjen suorittamisen mahdollista-
miseksi ilman sisäänhengitettävän anesteettisen aineen apua, jolloin
anestesiaa ylläpidetään tarvittaessa toistuvan tai jatkuvan annos-
telun avulla. Yhdisteellä voi olla muita käyttökelpoisia keskusher-
mostojärjestelmää rauhoittavia vaikutuksia, esim. niitä voidaan
käyttää sedatiiveina.

Kuten edellä on esitetty niin R^a ja R^b ryhmät voivat olla
 C_{1-6} -alkyyli-ryhmiä, jotka voivat olla suoria tai haaraantuneita,
kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, iso-butyli,
pentyli, iso-pentyli tai 1,3-dimetylibutyli; tai C_{3-6} -alkenyyl-
liryhmiä, kuten allyyli-ryhmä. Kun R^a tai R^b on sykloalkyyli-ryhmä,
voi se olla esim. syklopentyli tai sykloheksyyli-ryhmä.

Kun toinen R^a tai R^b on C_{3-6} -alkenyyliryhmä, läsnä on edul-

Käytännössä
terapeuttis-
suoritus-
nopeasti
jätetty
virasto-
Suomeksi
ei
mukana
lisä-
selityksiä

Ks.
uusia
vaat.

asti valmiste

lisesti ainoastaan yksi kaksoissidos, esim. kun se on alkyyliryhmä niin toinen ryhmä on edullisesti alkyyliryhmä, esim. metyyliryhmä.

Kun $-NR^aR^b$ on heterosyklinen ryhmä se on edullisesti pyrrolidinoryhmä.

Edullisesti toinen R^a ja R^b on metyyliryhmä ja toinen on metyyli, etyyli, propyyli, iso-propyyli tai butyyli. Yhdisteet, joissa molemmat R^a ja R^b ovat metyyliryhmiä, ovat erikoisen edullisia.

Kun $2\alpha(R^3)$ -substituentti on läsnä on se edullisesti metyyli-ryhmä.

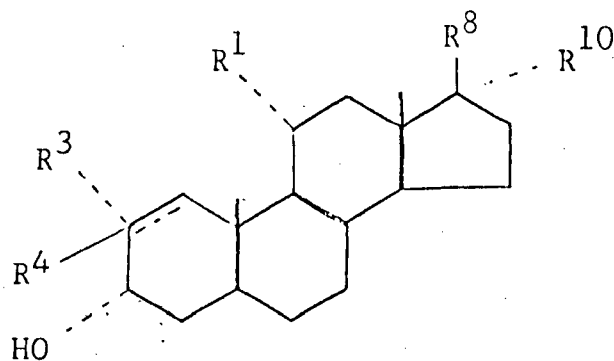
Kun R^6 on metyyliryhmä niin 6-asema on edullisesti tyydytetty.

Yhdisteet, joissa on $2/\beta(R^4)$ -substituentti, ovat erikoisen tärkeitä 5α -sarjassa, jolloin esimerkkejä sellaisista substituen-teista ovat metyyli, metoksi, etoksi, propoksi, iso-propoksi, butoksi, asetoksi tai tiosyanato tai kloori, bromi tai fluori.

Yhdisteet, joissa tetrasyklinen steroidijärjestelmä on tyydytetty ja joissa R^6 ja R^7 molemmat ovat vetyatomeita; R^5 on myös edullisesti vetyatomi. Kun steroidi-renkaat ovat tyydyttämättömiä Δ^1 -yhdisteet ovat edullisia.

Yksi ryhmä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R^a ja R^b on muu kuin bentsyyli tai fenetyyli; R^8 on muu kuin ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyliryhmä substituoituna C_{2-4} -alkyyli-ryhmällä; ja joissa R^3 , R^4 ja R^5 ovat kaikki vetyatomeita silloin kun $5/\beta$ -vetyatomi on läsnä.

Edullinen ryhmä yhdisteitä käsittää yhdisteet, jolla on kaava (II):



(II)

KS
muutt
vaat

joss^a:

R^1 on ryhmä $-NR^aR^b$, jossa toinen R^a ja R^b on metyyli-ryhmä ja toinen on metyyli, etyyli, propyyli, iso-propyyli, butyyli tai allyyli, tai jossa molemmat R^a ja R^b ovat etyyli-ryhmiä, tai jossa R^a ja R^b (yhdessä typpi-atomin kanssa) merkitsevät pyrrolidoni-ryhmää; R^3 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^4 on vetyatomi tai metyyli, metoksi, etoksi, propoksi, iso-propoksi, butoksi, asetoksi tai tiosyanato tai fluori, kloori tai bromi; R^8 on (a) syanoryhmä; (b) ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyli-ryhmä tai sellainen ryhmä substituotuna metyyli-, hydroksi- tai asetoksi-ryhmällä, tai R^9 on syklopropyyli-ryhmä; tai (c) vinyyli-ryhmä tai yhdessä R^{10} kanssa Z-etylideeniryhmä; ja R^{10} on vetyatomi (lukuunottamatta tapausta kun R^8 ja R^{10} yhdessä merkitsevät etylideeni-ryhmää); katkoviiva osoittaa kaksoissidoksen mahdollista läsnäoloa 1,2-asemassa; edellytettynä että ainakin toinen R^3 ja R^4 on vetyatomi; että R^3 ja R^4 yhdessä merkitsevät vetyatomia silloin kun 1,2-kaksoissidos on läsnä; ja että R^3 on vetyatomi ja R^4 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä silloin kun 5 β -vetyatomi on läsnä; ja D-homo-analogit, joissa R^8 on 17a β -asemassa ja R^{10} on 17a α -asemassa; ja niiden happoadditiosuolat.

R^8 on edullisesti syanoryhmä tai ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyli-ryhmä (mahdollisesti substituoitu hydroksi-, metyyli- tai asetoksi-ryhmällä) tai syklopropyyli-ryhmä. 1,2-asema on edullisesti tyhdytetty.

Kaavojen (I) ja (II) mukaisissa yhdisteissä R^8 on edullisesti asetyyli- tai syanoryhmä; R^4 on edullisesti vetyatomi silloin kun 5 β -vetyatomi on läsnä, tai vetyatomi tai alkoksi-ryhmä, edullisesti etoksi-ryhmä silloin kun 5 α -vetyatomi on läsnä; ja R^3 on edullisesti vetyatomi. R^8 on erikoisen edullisesti asetyyli-ryhmä, rengas D sisältää edullisesti 5 jäsentä ja $-NR^aR^b$ on edullisesti dimetyyli-aminoryhmä. 5 α -yhdisteet ovat kaikkein edullisimpia.

Kuten edellä on esitetty niin keksinnön mukaisten emäksien kyky muodostaa vesiliukoisia happoadditiosuoloja on erikoisen tärkeätä. Siten keksinnön mukaisia yhdisteitä niiden emäksien muodossa voidaan yksinkertaisesti muodostaa vesipitoisessa happamassa liuoksessa.

Esimerkkejä sopivista suoloista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, fosfaatit, sulfaatit, p-tolueenisulfonaatit, metaanisulfonylatit, sitraatit, tartraatit, asetaatit, askorbaatit, laktaatit, maleaatit, sukkinatit, trikarballylaatit, glutaraatit, akonitaatit, sitrakonaatit, mesakonaatit, salisylaatit ja glutakonaatit. Sitraatti- ja hydrokloridi-suolat ovat erikoisen edullisia käytettäväksi anesteettisina aineina.

Kun näitä suoloja käytetään anesteettisina aineina niiden pitää olla fysiologisesti hyväksyttäviä sellaisella annoksella, jona niitä annostellaan. Muita suoloja voidaan kuitenkin käyttää esim. tuotteen eristämistä varten synteettisestä reaktioseoksesta.

Edullisia yhdisteitä ovat:

1. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
2. 11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
3. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni;
4. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 α -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni;
5. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni;
6. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-17 β -karbonitriili;
7. 11 α -N-butyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
8. 2 β -kloori-11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
9. 11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -fluori-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
10. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -metoksi-5 α -pregnaani-20-oni;
11. 2 β -etoksi-11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;

PMS
luokk.
alle
kainin
fys. omh.

alki
on
suoritus-
erimerkki.
lisä
tähän
erimerkin
n:o
kts.
hakijan
edellisiä
ohjeita

- 965
12. 11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 13. 3 α -hydroksi-11 α -N-metyyli-N-propyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni;
 14. 11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -metoksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 15. 3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-2 β -metoksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 16. 11 α -N-allyyli-N-metyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 17. 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -pyrrolidino-5 α -pregnaani-20-oni;
 18. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -propoksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 19. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -iso-propoksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 20. 2 β -asetoksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 21. 2 β -asetoksi-11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 22. 2 β -asetoksi-3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni;
 23. 11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-2 β -fluori-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 24. 2 β -fluori-3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni;
 25. 2 β -kloori-11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 26. 2 β -kloori-3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni;
 27. 2 β -bromi-11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni;
 28. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -tiosyanato-5 α -pregnaani-20-oni;
 29. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregn-1-eeni-20-oni;
 30. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-D-homo-5 α -pregnaani-20-oni;

31. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-D-homo-5 Δ -pregnaani-20-oni;

32. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-21,21-etyleeni-3 Δ hydroksi-5 Δ -pregnaani-20-oni;

33. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-21-metyyli-5 Δ -pregnaani-20-oni;

34. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-21-metyyli-5 Δ -pregnaani-20-oni;

35. 21-asetoksi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-5 Δ -pregnaani-20-oni;

36. 11 Δ -N,N-dietyyliamino-3 Δ hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni;

37. 3 Δ hydroksi-11 Δ -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-5 β -pregnaani-20-oni;

38. 11 Δ -N-etyyli-N-metyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni;

39. 3 Δ ,21-dihydroksi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-5 β -pregnaani-20-oni;

40. 21-asetoksi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni;

41. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-5 β -androstaani-17 β -karbonitriili;

42. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-5 Δ -androstaani-17 β -karbonitriili;

43. (Z)-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-5 Δ -pregn-17(20)-eeni;

44. metyyli-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-5 Δ -androstaani-17 β -karboksylaatti;

45. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-5 Δ -pregn-20(21)-eeni;

46. 2 β -butoksi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ hydroksi-5 Δ -pregnaani-20-oni;

47. 11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ hydroksi-21-propyyli-5 Δ -pregnaani-20-oni;

ja näiden yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät vesiliukoiset suolat.

Kaikilla edellä kuvatuilla yhdisteillä on ollut hyvä aktiivisuus suoritetuissa kokeissa sitraatti-suolojen muodossa vesiliuk-

sisä (toisinaan natrium- ja kloridi-ionien läsnäollessa). Samoin on hyvä aktiviteetti osoitettu suoritetuissa kokeissa olevan yhdisteen no. 1 trikarballylaattilla, hydrokloridilla, fosfaatilla ja metaanisulfonaatilla; yhdisteen no. 2 asetaatilla, metaanisulfonaatilla, laktaatilla, fosfaatilla, tartraatilla, trikarballylaattilla, hydrokloridilla, sukkinatilla, stirakonaatilla, akonitaatilla ja mesakonaatilla; yhdisteen no. 5 asetaatilla, hydrokloridilla, tartraatilla, laktaatilla, trikarballylaattilla, fosfaafaatilla, metaanisulfonaatilla ja sukkinatilla; ja yhdisteen no. 10 asetaatilla.

Edellä mainituista yhdisteistä yhdisteet numerot 1, 2, 5, 6, 8, 9, 31, 36-38, 41 ja 42 ja niiden suolat ovat erikoisen edullisia.

Yhdiste no. 5 ja sen fysiologisesti hyväksyttävät vesiliukoiset suolat (erikoisesti hydrokloridi ja sitraatti) ovat erikoisen edullisia. Yhdiste no. 2 ja sen fysiologisesti hyväksyttävät vesiliukoiset suolat (erikoisesti hydrokloridi ja sitraatti) ovat kaikkein edullisimmat.

Farmaseuttiset valmisteet

POS
testi
hakeenmu-
testi
Keksinnön mukaisista yhdisteistä voidaan valmistaa seuraten yleisesti tunnettua farmaseuttista käytäntöä (sekä ihmisille että eläimille tarkoitetut lääkkeet) käyttäen apuna yhtä tai useampaa farmaseuttista kantoainetta tai lisäainetta farmaseuttisia valmisteita. Anesteettisia tarkoituksia varten steroideja annetaan injektioimalla ja siten esillä oleva keksintö käsittää koostumuksen parenteraalista annostelua varten, joka koostumus sisältää yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä parenteraalisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

Kun yhdisteet (esim. suolat) liukenevat riittävästi veteen, ne voivat olla vesipitoisissa injektio-väliaineissa. Sopivien liuoksien valmistaminen saattamalla vapaat emäkset liuokseen vesipitoisessa hapossa kuvataan myöhemmin. Anesteesian aikaansaamiseksi nämä liuokset sisältävät tavallisesti 0,1-4,0 % (sopivasti 0,2-2 %) paino/tilavuus aktiivista yhdistettä, mutta voimakkaampia liuoksia voidaan valmistaa suolojen liukenevaisuuden ollessa parempi. Haluttaessa vapaa emäs ja suolan muodostusta varten tarvittava happo voidaan pakata erikseen kaksi-pakkaukseksi yhdistettäväksi käytettäessä. Vaihtoehtoisesti steroidi-suola ja vesipitoinen injektio-väliaine voidaan pakata erikseen kaksi-pakkausmuotoon.

Vaikkakin keksinnön mukaisista yhdisteistä edullisesti

muodostetaan niiden suolojen yksinkertaisia vesiliuoksia, niin vapaita emäksiä tai suoloja voidaan myös käyttää parenteraalisesti hyväksyttävän ei-ionisen pinta-aktiivisen aineen vesiliuoksessa samalla tavoin (ja käyttämällä samoja määriä aineita) kuin mitä on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1317184 koskien 3A-hydroksi-5A-pregnaani-11,20-dionia. Yksinkertaisilla vesiliuoksilla on etuna esim. se, että vältetään herkistymä-reaktiot pinta-aktiivisen aineen suhteen herkissä kohteissa.

2018
Keksinnön mukaisia anesteettisia liuoksia annostellaan yleensä laskimonsisäisesti, vaikkakin tietyissä tapauksissa (esim. lapsien tai eläinten yhteydessä) voi lihaksensisäinen injektio olla edullista.

Suolojen yksinkertaisia vesiliuoksia voidaan myös annostella ihonalaisesti. Lihaksensisäistä injektiota varten ovat hydrokloridisuolat erikoisen sopivia.

Kuten on tavallista anesteettisten aineiden yhteydessä, niin käytetyn steroidin määrä anestesian aikaansaamiseksi riippuu potilaan painosta. Laskimonsisäistä annostelua varten keskikokoiselle ihmiselle annos 0,1 - 8,0 mg/kg on yleensä riittävä anestesian aikaansaamiseksi, jolloin edullinen annos on alueella 0,2-4,0 mg/kg. Annos voi luonnollisesti vaihdella jossain määrin riippuen potilaan fyysillisestä tilasta ja vaadittavan anestesian asteesta ja pituudesta.

Jos halutaan ylläpitää pitkitettyä anesteesiaa voidaan käyttää mainittujen liuoksien toistuvia annoksia, jolloin sellaiset toistuvat annokset ovat yleensä joko samaa suuruusluokkaa tai alhaisempia kuin alkuperäinen annos. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää jatkuvaa annostelua käyttäen liuoksia, jotka sisältävät 0,01-0,4 % (edullisesti 0,02-0,2) paino/tilavuus aktiivista yhdistettä, esim. nopeudella 0,0125-0,2 (esim. 0,025-0,1) mg/kg/min. Jatkovaa annostelua voidaan myös käyttää rauhoittavan vaikutuksen aikaansaamiseksi pitempiä aikoja.

↑
Kun anesteettisia liuoksia annostellaan lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti tarvitaan yleensä voimakkaampia annoksia.

Yhdisteiden valmistus

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa useilla erilaisilla menetelmillä käyttäen yleisesti tunnettua tekniikkaa. Sopivat menetelmät kuvataan seuraavassa.

ks
lääke-
mukista

1. Substituoimattoman tai mono-substituoidun 11~~o~~-amiinin muuttaminen di-substituoiduksi amiiniksi.

Tämä reaktio voidaan suorittaa antamalla vastaavan kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa joko toinen tai molemmat R^a ja R^b on vety, reagoida kaavan R^aX mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on helposti korvattavissa oleva ryhmä, kuten halogenidi (esim. jodidi), hydrokarbyylisulfonyylioksi-ryhmä (esim. tolueeni-p-sulfonyylioksi), hydrokarbyylioksisulfonyylioksi- (esim. metoksisulfonyylioksi) tai dialkoksifosfonyylioksi-ryhmä (esim. dimetoksifosfonyylioksi). Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen (esim. kaliumkarbonaatti tai hopeaoksidi) läsnäollessa liuoksessa sopivassa lämpötilasta paluujäähdytyslämpötilaan, edullisesti ympäristön lämpötilassa. Voidaan käyttää ylimäärää yhdistettä R^aX , esim. metyylijodidia reaktioliuottimena, mutta on olemassa useita muita vaihtoehtoisia liuottimia, kuten halogenoidut hiilivetyliuottimet (esim. metyleenikloridi), alkanolit (esim. etanoli tai metanoli) tai asetonitriili.

Käytettäessä N-mono-substituoitua lähtöainetta reaktio voi antaa tuloseksi keksinnön mukaisia N,N-di-substituoituja yhdisteitä, joissa R^a ja R^b ovat joko samoja tai erilaisia ryhmiä.

N-mono-substituoidut lähtöaineet voidaan valmistaa samalla tavalla antamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa molemmat R^a ja R^b ovat vetyatomeja, reagoida kaavan R^aX mukaisen yhdisteen kanssa edellä kuvatulla tavalla.

Yhdisteet, joissa $-NR^aR^b$ on heterosyklinen aminoryhmä, voidaan myös valmistaa tällä menetelmällä käyttäen reagenssia $X-R^a-R^b-X$, jossa X merkitsee samaa kuin edellä (esim. 2,2'-dihaloetyyli-eetteri tai dihaloalkaani, kuten 1,4-dijodibutaani).

Kun 20-okso-ryhmä on läsnä lähtöaineessa voidaan tämä suojata myöhemmin kuvattavalla tavalla 20-ketaali-ryhmänä. Sellainen suojaus ei ole tarpeellista N-substituutio-reaktiossa, mutta 20-ketaali-ryhmä on usein läsnä tuloksena aikaisemmista vaiheista. N-substituutio-reaktion tuotteen eristäminen käsittää usein happamet olosuhteet, jotka myös toimivat halutun 20-okso-ryhmän saantia varten.

Tätä reaktiota varten tarvittavat 11~~o~~-amino-lähtöaineet voidaan esim. valmistaa stereo-selektiivisesti pelkistämällä vastaava 11-oksiimi. Tämä pelkistäminen voidaan suorittaa käyttämällä pelkistysaineena alkali- tai maa-alkalimetallia alkoholissa ja/tai

amiinissa ja/tai ammoniakissa, esim. natriumia n-propanolissa, haluttaessa sopivan liuottimen, esim. tetrahydrofuraanin läsnäollessa, missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina paluujäähdytyslämpötilaan saakka, mikä viimeksimainittu on edullinen.

11-oksiimit voidaan valmistaa vastaavista 11-okso-yhdisteistä, joissa 20-okso-ryhmä (mikäli on läsnä) suojataan ketaali-ryhmänä. 11-okso-yhdiste voidaan esim. saattaa reaktioon hydroksyyliamiinin kanssa voimakkaasti alkaalisissa olosuhteissa vesipitoisessa alkoholissa (esim. etanoli) edullisesti paluujäähdytyslämpötilassa. Kun muut okso-ryhmät ovat poissa voidaan reaktio suorittaa happamisolosuhteissa (pH noin 4), esim. puskuroidussa pyridiinissa.

11-oksiimin pelkistämiseksi käytetyt voimakkaat olosuhteet tekevät tarpeelliseksi tai halutuksi sen, että tietyt mahdolliset substituentit liitetään 11-aminoryhmän muodostamisen jälkeen, esim. sellaiset ryhmät kuin 17/β-syano ja -alkoksikarbonyyli, 21-alkanoyylioksi ja -halo, 2/β-halo, -alkanoyylioksi ja -tiosyanato ja 16-alkloori. Liitettäessä tiettyjä näitä substituentteja (myöhemmin kuvattavilla menetelmillä, esim. asyloimalla tai esteröimällä) voi olla edullista suojata 11-aminoryhmä. Sopivia amino-suojausmenetelmää voidaan käyttää, esim. asylointia (esim. käyttäen trifluoretikkahappoa tai muurahaishappoa tai niiden reaktiokykyistä johdannaisista) tai silyloimalla.

2. Vastaava 11-asyyliamino-steroidi (jossa toinen R^a ja R^b merkitsee samaa kuin edellä ja toinen on asyyliryhmä) voidaan pelkistää esim. käyttäen litiumaluminiumhydridiä eetteri-liuottimessa (esim. tetrahydrofuraani tai dimetoksietaani) missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina paluujäähdytyslämpötilaan saakka. Lähtöaineessa voi olla 20-ketaali-ryhmä, joka on sen jälkeen muutettava 20-okso-ryhmäksi, tai 3-esteröity hydroksiryhmä, joka muutetaan 3-hydroksiryhmäksi reaktiossa.

Asyyliamino-lähtöaineet voidaan valmistaa asyloimalla 11-mono-substituoitu aminoyhdiste (tai 20-ketaali tai 20-hydroksi johdannainen) esim. tarkoituksenmukaisella karboksyylihapolla (tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella, esim. happohalogenidilla, esterillä tai anhydridillä), haluttaessa happoa sitovan aineen (esim. pyridiinin) läsnäollessa. 3-hydroksiryhmä tai mikä tahansa muu läsnäoleva hydroksiryhmä voi asyloitua tässä reaktiossa ja halut-

taessa voidaan regeneroida käsittelemällä emäksellä ennen pelkistystä; mikäli 20-hydroksiryhmä on läsnä voidaan asyyliaminoväliaine tuote ensinnä hapettaa ja ketalisoida halutun suojatun 20-okso-ryhmän muodostamiseksi. Mikäli 11-asyyliamino-yhdisteissä on 3-okso-ryhmä, tämä voidaan sen jälkeen pelkistää halutun 3-hydroksi-ryhmän muodostamiseksi.

3. Vastaavan 2,3-epoksidin avaaminen.

Tätä reaktiota voidaan käyttää rengas-A-tyydytetyn 2/3-substituoidun 5-yhdisteen valmistamiseksi ja se on edullinen tapa 2/3-halo-, -alkoksi-, -alkanoyylioksi- ja -tiosyanato-yhdisteiden valmistamiseksi. Yleinen menetelmä 2/3-yhdisteiden valmistamiseksi tällä tavalla on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1376892. Siten reaktio yleensä käsittää vastaavan 2,3-epoksidin käsittelemisen yhdisteellä HR^4 happamissa olosuhteissa (tarvittaessa lisätyn happokatalyytin, esim. rikkihapon, perkloorihapon tai booritrifluoridin läsnäollessa), tai yhdisteellä, joka aikaansaa anionin $(R^4)^-$ (jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, mutta muuta kuin vety), ja sen jälkeen (kun alkutuotteessa on deprotonoitu 3-hydroksi-ryhmä) käsittelemällä tuotetta protonien lähteellä (esim. vesipitoinen ammoniumkloridi) 3-hydroksi-ryhmän muodostamiseksi. Esimerkkejä HR^4 -reagensseista ovat alkoholit, karboksyylihapot, tiosyanihappo ja vetyhalogenidit (HF voidaan käyttää HF-urea-kompleksin muodossa sopivasti liuottimen poissaollessa); esimerkkejä reagensseista, jotka aikaansaavat $(R^4)^-$ anioneja ovat metallialkyylit, kuten litiumdimetyylikupraatti, HR^4 -happojen alkalimetalli- tai ammoniumsuolat ja alkalimetalli-alkoksidit. Reaktio suoritetaan edullisesti vedettömissä olosuhteissa sopivassa liuottimessa (esim. hiilivety tai eetteri) missä tahansa sopivassa lämpötilassa paluujäähdytyslämpötilaan saakka. 2/3-halo- ja -tiosyanato-yhdisteet voidaan myös valmistaa vesipitoisessa väliaineessa.

Tätä reaktiota varten tarvittavat lähtöaineet voidaan esim. valmistaa ensinnä liittämällä haluttu 11-substituoitu aminoryhmä (esim. käyttäen edellä kuvattua reaktiota 1) käyttämällä Δ^2 -lähtöainetta, sen jälkeen muodostamalla suola (esim. tolueeni-p-sulfonihapon avulla) ja sen jälkeen epoksidoimalla Δ^2 -yhdiste perhapolla ja lopuksi regeneroimalla vapaa emäs. Δ^2 -yhdisteet voidaan valmistaa muodostamalla 3-metaanisulfonaatti ja sen jälkeen muodostamalla metaanisulfonihappo.

4. Vastaava 11 α -amino- tai 11 α -mono-substituoitu aminoyhdiste (tai 20-ketaali) voidaan pelkistävästi alkyloida tarkoituksenmukaisella mono- tai di-karbonyyliyhdisteellä pelkistysaineen läsnäollessa. Esim. 11 α -amino-yhdisteet voidaan pelkistää mono-karbonyyli-yhdisteillä kuten formaldehydillä tai asetaldehydillä, jolloin saadaan 11 α -dimetyyli- tai α -dietyyli-amiineista, kun taas dikarbonyyli-yhdisteen avulla saadaan yhdiste, jossa $-NR^aR^b$ on heterosyklinen aminoryhmä (esim. glutardialdehydiä voidaan käyttää piperidino-ryhmän muodostamiseksi). Käytettäessä 11 α -N-mono-substituoitua lähtöainetta on käytettävä mono-karbonyyliyhdistettä. Käytettävät pelkistysaineet ovat yleisesti tunnettuja pelkistysaineita imiinien pelkistämiseksi, joista esimerkkejä ovat muurahaishappo (esim. missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina 100-120°C:seen saakka, esim. huoneenlämpötilasta 100°C:seen ja käyttämällä karbonyyli-yhdistettä reaktioliuottimena veden läsnä- tai poissaollessa), alkalimetalliboorihydridi tai syanoboorihydridi (esim. natriumboorihydridi tai syanoboorihydridi käyttämällä alkoholia kuten etanolia liuottimena sopivasti huoneenlämpötilassa), rautapentakarbonyyli tai alkalimetallivetyrautakarbonylaatti (esim. $Fe(CO)_5$ tai $MHFe(CO)_4$, jossa M on natrium tai kalium, missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina paluujäähdytyslämpötilaan saakka käyttäen eetteriä kuten tetrahydrofuraania tai alkoholia tai vesipitoista alkoholia liuottimena), vety metallikatalyytin läsnäollessa (käyttäen alkoholia, esim. etanolia, eetteriä, esim. dioksaania tai esteriä, esim. etyyliasetaattia reaktioliuottimena, sopivasti huoneenlämpötilassa), tai aluminiumamalgaama veden läsnäollessa (sopivasti huoneenlämpötilassa ja eetteriliuottimen kuten tetrahydrofuraanin läsnäollessa).

Metallikatalyytti voi esim. olla jalometallikatalyytti, kuten platina, platinaoksidi, palladium tai rodium. Katalyytti voi olla kantajalla, esim. hiilellä tai piimaalla. Myös voidaan käyttää homogeenista katalyyttiä, kuten tristrifenyylifosfiinirodiumkloridia. Haluttaessa välituotteena saatu iminoyhdiste voidaan erottaa.

11 α -N-mono-substituoituamino-lähtöaine voidaan valmistaa samalla tavalla antamalla vastaavan 11 α -amino-yhdisteen reagoida aldehydin tai ketonin kanssa pelkistysaineen läsnäollessa edellä kuvatulla tavalla. Siten esim. käyttämällä formaldehydiä, asetaldehydiä tai asetonia saadaan 11 α -N-metyyli-, -N-etyyli- tai -N-iso-propyyli-amiini vastaavasti. Saadaanko 11 α -N-mono- tai -N,N-disubsti-

tuoitua yhdiste riippuu osaksi käytetyn ketonin tai aldehydin määrästä.

5. Keksinnön mukaisia rengas-A-tyydytetyjä $2/\beta$ -substituioimattomia 5Δ -steroideja voidaan valmistaa vastaavista 3-okso-yhdisteistä stereospesifisellä pelkistämällä, esim. menetelmän mukaan, jonka on kuvannut Browne ja Kirk (J. Chem. Soc. C, 1969, 1653) tai brittiläisessä patenttijulkaisussa 1409239 kuvatun menetelmän mukaan. Viimeksimainitussa menetelmässä käytetään edullisesti esi-muodostettua iridium-katalyytti-pelkistysjärjestelmää. Esim. pelkistysjärjestelmä voidaan valmistaa iridiumhaposta tai -suolasta (esim. kloori-iridiumhapo), kolmiarvoisesta fosforiyhdisteestä kuten fosforihappoesteristä (esim. trimetyylifosfiitti), vedestä ja orgaanisesta reaktioväliaineesta (esim. alkoholi kuten isopropanoli). Pelkistysjärjestelmä neutraloidaan sen jälkeen (esim. pH-arvoon 6-8,5) orgaanisella emäksellä, kuten sekundäärisellä tai tertiäärisellä amiinilla (esim. trietyyliamiini) ja annetaan reagoida steroidin kanssa. Kun katalyyttijärjestelmä esimuodostetaan kuumentamalla paluujäähdyttämällä esim. 16-72 tuntia pelkistäminen voidaan suorittaa esim. 2-3 tunnissa paluujäähdyttämällä; pitempiä aikoja voidaan tarvita huoneenlämpötilassa.

6. Vastaavan 3-okso- $5/\beta$ -yhdisteen pelkistys

3Δ -hydroksi- $5/\beta$ -steroidit voidaan valmistaa vastaavan 3-okso-yhdisteen (jossa 20-okso-ryhmä, mikäli se on läsnä, on mahdollisesti suojattu) hydridi-pelkistämällä, esim. natriumboori-hydridillä käyttäen alkoholia (esim. etanolia) tai pyridiiniä liuottimena.

7. Vastaavien $3/\beta$ -hydroksi-yhdisteiden johdannaisten inversio.

Tämä preparatiivinen menetelmä on sopiva yhdisteiden valmistamiseksi, jotka ovat substituioimattomia $3/\beta$ -asemassa ja joissa ei ole 5,6-kaksoissidosta. Lähtöaine voi olla vastaava yhdiste, jossa on helposti korvattavissa oleva $3/\beta$ -ryhmä, kuten hydrokarbyylisulfonyylioksi (esim. p-tolueenisulfonyylioksi tai mesyylioksi) ja $3/\beta$ -ryhmä voidaan poistaa hydrolyysin avulla (esim. happamissa olosuhteissa) halutun 3Δ -hydroksi-yhdisteiden saamiseksi. Menetelmät Δ^4 -yhdisteiden valmistamiseksi tällä tavalla on kuvattu brittiläisessä julkaisussa 1372175.

8. Vastaavan Δ^{16} -yhdisteen pelkistäminen.

Yhdisteitä, joissa R^8 on ryhmä (a) tai (b) edellä määriteltä-

nä, voidaan valmistaa hydraamalla vastaava Δ^{16} -yhdiste hydrauskatalyytin (esim. palladiumkatalyytti) läsnäollessa sopivassa liuottimessa (esim. alkoholi, eetteri tai esteri). Reaktio voidaan suorittaa suunnilleen huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa tertiäärisen emäksen, kuten esim. trietyyliamiinin läsnäollessa (lukuunottamatta tapausta, jolloin helposti korvattavissa oleva substituuentti (esim. bromi) on 2/ β -asemassa) ja/tai hapon, esim. etikka-hapon läsnäollessa.

9. Vastaavan Δ^{16} -yhdisteen hydroklooraus.

16-kloori-yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla vastaavan Δ^{16} -yhdisteen reagoida vetykloridin kanssa vedettömässä liuottimessa (esim. eetteri) lämpötilassa esim. 15-40°C siten kuin on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1380248.

10. Vastaavan 17/ β -karbamoyyli-yhdisteen tai vastaavan 17/ β -formyyli-yhdisteen oksiimin dehydratoiminen.

17/ β -syano-yhdisteet voidaan valmistaa dehydratoimalla tarkoituksenmukainen oksiimi esim. etikkahappoanhydridillä paluujäähdyttäen 3-hydroksiryhmä yleensä esteröityy tässä reaktiossa ja se on regeneroitava de-esteröimisellä. Oksiimi-lähtöaineet tätä reaktiota varten voidaan valmistaa vastaavasta 17/ β -formyyli-yhdisteestä (käyttäen $\text{NH}_2 \cdot \text{OH}$), joka taas valmistetaan vastaavasta 20,21-dihydroksi-pregnaanista perjodaatti-lohkaisun avulla.

Vaihtoehtoisesti vastaava 17/ β -(substituoimaton-karbamoyyli)-yhdiste voidaan dehydratoida, esim. käyttäen polyfosfaattietyyli-esteriä sitä kuin on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1380246.

11. 17/ β -karboksyylihapon esteröiminen.

17/ β -alkoksikarbonyyli-yhdisteet voidaan valmistaa antamalla vastaavan 17/ β -karboksyylihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen (esim. happohalogenidi tai anhydridi tai suola) reagoida tarkoituksenmukaisen alkoholin tai alkyylihalogenidin kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti -20 - 110°C:ssa siten kuin on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1380246.

17/ β -karboksyylihappo voidaan sopivasti muodostaa hapettamalla vastaava 17/ β -asetyyli-yhdiste käyttämällä esim. NaOBr :ää vesipitoisessa inertissä liuottimessa (esim. dioksaani). Hapot saadaan sopivasti niiden trietyyliammoniumsuolojen muodossa neutraloimalla ja lisäämällä trietyyliamiinia ja sen jälkeen uuttamalla

sopivaan liuottimeen (esim. kloroformiin). Nämä suolat voidaan muuttaa alkalimetallisuoloiksi käsittelemällä alkalimetallialkoksidilla (esim. litiummetoksidi).

12. Vastaavan 17β -karboksyylihapon reaktio amiinin kanssa.

17β -(substituoitu karbamoyyli)-yhdisteet voidaan valmistaa antamalla vastaavan 17β -karboksyylihapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen (esim. happohalogenidi tai esteri) reagoida amiinin $\text{HNR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ kanssa, jossa R^{X} ja R^{Y} merkitsevät samaa kuin edellä. Reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa siten kuin on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1380246.

13. Vastaavan 21-substituomattoman yhdisteen asyylioksyloiminen.

21-alkanoyylioksi- ja bentsoyylioksi-yhdisteet voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavaa 21-substituomatonta yhdistettä (jossa 3 α -hydroksi-ryhmä on mahdollisesti suojattu) tarkoituksenmukaisella lyijy-tetra-asylaattilla, edullisesti Lewis-hapon (esim. booritrifluoridi) läsnäollessa hiilivety/alkoholiliuottimessa. Tämä reaktio on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1317185.

14. 21-jodiatomin korvaaminen fluoridilla.

21-fluoridit voidaan valmistaa vastaavista 21-jodi-yhdisteistä käsittelemällä fluoridi-ionien lähteellä (esim. alkalimetalli- tai hopeafluoridi) brittiläisessä patenttijulkaisussa 1430932 kuvatulla tavalla.

15. Vastaavan 21-asyylioksi-yhdisteen deasyloiminen.

21-hydroksi-yhdisteet voidaan valmistaa hydrolysoimalla vastaava 21-asyylioksi-yhdiste (esim. 21-asetoksi-yhdiste) emäksisissä olosuhteissa siten kuin on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1377608.

16. Vastaavan 21-hydroksi- tai 21-halo-yhdisteen eetteröiminen.

21-alkoksi-yhdisteet voidaan valmistaa eetteröimällä vastaava yhdiste, jossa on 21-hydroksi-ryhmä tai korvattavissa oleva substituentti 21-asemassa (esim. 21-halo-, kuten 21-bromi-yhdiste) esim. tarkoituksenmukaisella alkanolilla, diatsoalkaanilla tai alkalimetallialkoksidilla. Nämä menetelmät on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1377608. 3 α -hydroksi-ryhmä suojataan haluttaessa näissä reaktioissa.

17. Vastaavan 21-substituoidun yhdisteen asyylioksyloiminen. 21-alkanoyylioksi- ja bentsoyylioksi-yhdisteet voidaan valmistaa antamalla vastaavan yhdisteen, jossa on helposti korvattavissa oleva substituentti 21-asemassa (esim. bromi, kloori tai jodi tai hydrokarbyylisulfonyylioksi) reagoida tarkoituksenmukaisen karboksyylihapon suolan kanssa. Tämä reaktio on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 317185. pitää olla 1.317185

18. Vastaavan 21-alkoholin asyloiminen.

21-alkanoyylioksi- ja bentsoyylioksi-yhdisteet voidaan myös valmistaa asyloimalla vastaavan 21-alkoholi, mikä menetelmä on yleisesti kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1317185. 21-karbonaattiesterit voidaan samoin valmistaa käyttäen esim. tarkoituksenmukaista alkyyliliklooriformaattia.

19. Vastaavan 2/ β -halo-yhdisteen dehydrohalogenoiminen.

Δ^1 -5 Δ -yhdisteet voidaan valmistaa dehydrohalogenoimalla vastaava 2/ β -halo-yhdiste (edullisesti 2/ β -bromi-yhdiste) käyttäen esim. tyyppiä sisältävää Lewis-emästä, esim. dimetyyliformamidia tai dimetyyliasetamidia. Lähtöaineessa voi olla suojattu 3 Δ -hydroksi-ryhmä ja reaktio suoritetaan edullisesti alkalimetalli- tai maaalkalimetallikarbonaatin tai -halogenidin (esim. kalsiumkarbonaatin ja litiumbromidin seos) läsnäollessa lämpötilassa 80-170°C. Tämä reaktio on yleisenä kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 138024.

20. 17/ β -vinyyliryhmä voidaan esim. liittää osittain dehydrogenoimalla tarkoituksenmukainen 17/ β -etyynyli-yhdiste.

Tässä valmistuksessa tarvittavat 17/ β -etyynyli-yhdisteet voidaan valmistaa 17/ β -asetyyli-steroidista muodostamalla ensinnä vastaava 20-hydratsoni, jodinoimalla hydratsoni (esim. jodilla ja trietyyliamiinilla) ja sen jälkeen dehydrojodinoimalla jodidi (esim. etanolipitoisella kaliumhydroksidilla).

17/ β -etyynyli-yhdisteet voidaan myös valmistaa käsittelemällä tarkoituksenmukaista 21-metaanisulfonyylioksi-20-okso-steroidia tolueeni-p-sulfonyylihydratsidilla ja sen jälkeen emäksellä.

21. 17/ β -vinyyli-ryhmä voidaan myös liittää käsittelemällä tarkoituksenmukaista 20,21-epoksidia alkalimetalli (esim. kalium)-selenosyanaatilla, esim. alkoholisessa liuottimessa. Epoksidit voidaan valmistaa siten kun on yleisesti kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1377608.

22. Z-etylideeni tai Z-syanometyleeni voidaan liittää Wittig-reaktion avulla antamalla 17-okso-steroidin reagoida esim. sopivan organofosforireagenssin, kuten (i) substituoidun tai substituomattoman metyleenifosforaanin (esim. etylideenitrifenyylifosforaani) kanssa, joka sopivasti valmistetaan in situ käyttäen emästä (esim. natriumhydridiä) liuottimessa (kuten dimetyylisulfoksidissa tai tetrahydrofuraanissa) ja substituoidun tai substituomattoman metyylifosfoniumsuolan (esim. etyyli-trifenyyli-fosfonium-halogenidi, esim. -bromidi tai -kloridi) kanssa, tai (ii) substituoidun metyyli-dialkyyli-fosfonaatin (esim. dietyylisyanometyyli-fosfonaatti) kanssa.

23. Yhdisteet, joissa R^a on metyyli- tai syklopropyyli-ryhmä tai metyyli-ryhmä substituoituna C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä, voidaan valmistaa antamalla 17 β -karboksyylihapon tai edullisemmin sen suolan (esim. litium- tai trietyyliamiinisuo-la) reagoida tarkoituksenmukaisen litium-alkyylin kanssa (esim. käyttäen 2-4 moolia litiumalkyyliä moolia kohti karboksyylihappoa tai suolaa). Esimerkkejä sopivista reaktioliuottimista ovat eetterit ja hiilivedyt (esim. dietyylieetteri ja heksaani); reaktio suoritetaan sopivasti huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen protonoidaan (esim. lisäämällä vettä).

24. Vastaavan 20-ketaalin deketalisoiminen.

Kuten edellä on esitetty on usein tarpeellista tai haluttua suojata 20-okso-ryhmä keksinnön mukaisten pregranaanien valmistuksen aikana, esim. ketalisoimalla. 20-okso-ryhmä voidaan sen jälkeen regeneroida valmistuksen viimeisessä vaiheessa. Ketaali on edullisesti vastaava 20,20-etyleenidioksi-yhdiste ja 20-okso-ryhmä voidaan regeneroida esim. hydrolyysin avulla hapon (esim. kloorivety-, rikki- tai etikkahappo) läsnäollessa tai ioninvaihtoreaktiolla ketonin esim. asetonin kanssa happokatalyytin, esim. p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa lämpötilassa 0-100°C.

25. Vastaavan yhdisteen, jossa on suojattu 3 α -hydroksi-ryhmä, suojauksen poisto.

Tämä menetelmä on toisinaan tarpeellinen viimeinen vaihe keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, koska 3 α -hydroksi-ryhmä on usein joko suojattu tai se muodostuu esteröidyssä tilassa 3 β -hydroksi-yhdisteen inversion kautta (esim. käsiteltäessä 3 β -alkoholia dietyyli-atsodikarboksylaattilla hapon kuten muurahais-hapon tai bentsoehapon ja fosfiinin kuten trifenyylifosfiinin läsnäollessa). Lähtöaineessa 3 α -asemassa läsnäoleva ryhmä tässä reaktiossa voi siten olla esteriryhmä, esim. alkanoyylioksi-ryhmä, ja

sellaiset esterit voidaan hydrolysoida haluttujen 3 α -hydroksiyhdisteiden saamiseksi lievissä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa. Heikosti emäksiset olosuhteet ovat yleensä sopivimmat (käyttämällä esim. alkalimetallibikarbonaattia vesipitoisessa metanolissa missä tahansa sopivassa lämpötilassa aina paluujäähdytyslämpötilaan saakka). Laimeat mineraalihatot (esim. perkloorihappo vesipitoisessa metanolissa) ovat myös käyttökelpoisia. Voimakkaita emäksiä (esim. alkalimetallihydroksidit) voidaan käyttää mikäli reaktio totutetaan nopeasti.

Vaihtoehtoisesti tässä reaktiossa käytettävät lähtöaineet voivat olla suojattu 3 α -hydroksi-yhdiste kuten 3 α -eetteri (esim. 3 α -tetrahydropyranyyli-eetteri)- tai 3 α -nitro-oksi-yhdiste. Sellaiset eetteri-suojaryhmät voidaan poistaa käsittelemällä vesipitoisella hapolla ja nitro-oksi-ryhmät voidaan poistaa pelkistämällä, esim. käyttämällä sinkkiä ja etikkahappoa.

26. Suolan muodostaminen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään edullisesti suolan muodossa ja siten suolan muodostaminen antamalla emäksen reagoida hapon kanssa on erikoisen tärkeätä.

Yleinen sopiva menetelmä suolojen muodostamiseksi on sekoittaa tarkoituksenmukaiset määrät vapaata emästä ja happoa veden ja emäksen liuottimen seoksessa (esim. alkoholi kuten etanoli), poistamalla liuotin (esim. haihduttamalla) sen jälkeen haluttaessa liuottamalla jäännös veteen.

Eräissä tapauksissa voidaan muodostaa kiinteitä suoloja käsittelemällä vapaata emästä hapolla (esim. sitruunahappo, HCl) vedettömässä liuottimessa kuten dietyylieetterissä. Useimmissa tapauksissa on mahdollista muodostaa suolan vesiliuos yksinkertaisesti sekoittamalla vapaa emäs vesipitoisen hapon kanssa. Haluttaessa voidaan käyttää yhtä tai useampaa steroidi-emästä ja/tai yhtä tai useampaa happoa.

Näissä valmistuksissa emästä ja happoa ei välttämättä käytetä ekvivalenteissa määrissä. Kun happo on heikko happo on toisinaan edullista käyttää ylimäärää happoa. Valmistettaessa vesiliuoksia on eräissä tapauksissa esim. todettu, että voidaan käyttää ylimäärää emästä johtuen siitä että vapaa emäs on liuennut jossain määrin suolaliuokseen.

Haluttaessa suolaliuoksen pH voidaan sen jälkeen säätää lisäämällä emästä, esim. natriumhydroksidia ja/tai dinatriumvety-sitraattia.

Edellä kuvattuja menetelmiä keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi voidaan käyttää viimeisenä päävaiheena valmistus-sarjassa. Samoja yleisiä menetelmiä voidaan käyttää liitettäessä haluttuja ryhmiä tai tyydyttämättömyyttä välituote- vaiheessa muodostettaessa vaiheittain haluttua yhdistettä ja on selvää että näitä yleisiä menetelmiä voidaan yhdistää useilla eri tavoilla monivaiheiksi menetelmiksi, kuten ilmenee seuraavista esimerkeistä. Niinpä esim. haluttu 11α -substituoitu aminoryhmä voidaan muodostaa joko ennen 3-okso-ryhmän tai 16,17-kaksoissidoksen pelkistystä tai sen jälkeen, ja joko ennen mahdollisen substituentin liittämistä 16,17 β - tai 21-asemiin tai sen jälkeen, tai ennen kaksoissidoksen muodostamista 1,2-asemaan tai sen jälkeen. Reaktioiden sarja monivaiheisissa menetelmissä valitaan luonnollisesti siten että käytetään reaktio-olosuhteet eivät vaikuta molekyyli-ryhmiin, joita halutaan lopputuotteeseen.

Muita rakenteellisia tekijöitä, joita voi olla läsnä keksinnön mukaisissa yhdisteissä, voidaan liittää esim. seuraavien menetelmien avulla.

Menetelmät, jotka ovat sopivia substituenttien liittämiseksi 2 α ja 3 β -asemiin, on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1380248.

Δ^4 -steroidit voidaan saada menetelmien avulla, jotka on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1372175.

Yhdisteet, joissa on alkyyli- tai substituoitu alkyyliryhmä 21-asemassa tai syklopropyyli-ryhmä 20-asemassa, voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka on kuvattu brittiläisessä patenttijulkaisussa 1436324.

Yhdisteet, joissa on 6 β -metyyli-ryhmä, voidaan valmistaa hydrogenoimalla vastaava 6-metyyli-3-okso-4,6-dieeni ja sen jälkeen pelkistämällä 6 β -metyyli-3-okso-yhdiste, esim. käyttämällä kloori-iridiumhappoa 5 α -sarjassa edellä kuvatulla tavalla.

D-homo- ja Δ^5 -yhdisteet ja $\Delta^{1,5\beta}$ -yhdisteet voidaan valmistaa valikoimalla lähtöaineita, joilla on tarkoituksenmukainen rakenne.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä. Lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina. Sulamispisteet on määrätty Kofler-tekniikalla ja ovat korjaamattomia. Optinen kiertokyky on määrätty huoneen lämpötilassa käyttäen liuoksia kloroformissa (noin 1 % paino/tilavuus) mikäli muuta ei ole ilmoitettu.

Preparatiivinen TLC (ohutkerros-kromatografia) ja CC (kolonni-kromatografia) suoritettiin käyttäen ^{dioksidea} silikaa.

Kloori-iridiniumhappo-reagenssi valmistettiin kuumentamalla paluujäähdyttämällä seosta, jossa oli kloori-iridiniumhappoa (50 mg), isopropanolia (94 ml), vettä (6 ml) ja trimetyylifosfiittia (8 ml) 24 tuntia ja säätämällä pH arvoon 7 lisäämällä trietyyliamiinia välittömästi ennen käyttöä.

Metyleenikloridi (dikloorimetaani) tislattiin uudelleen ja kuivattiin. Liuokset kuivattiin joko atseotrooppisesti tai käyttämällä magnesium- tai natriumsulfaattia.

Seuraavissa esimerkeissä ja valmistuksissa useasti käytetyt reagenssit ja liuottimet on lyhennetty yksinkertaisuuden vuoksi. Lyhennykset ovat seuraavat: etyyliasetaatti = EA; petroolieetteri (kp. 60-80°C) = PE; asetonitriili = AN; kloroformi = CH; dikloorimetaani = DM; dietyylietyylieetteri = DE; dimetyylisulfoksidi = DMSO; pyridiini = PY; THF = tetrahydrofuraani; vesi = W; bentseeni = B; tolueeni-4-sulfonihappo = PTSA; metyyliasetaatti = MA; etanoli = ET; metyloitu teollisuussprii = IMS; propan-1-oli = PR; 1,2-dikloorietaani = DC; dioksaani = D; petroolieetteri (kp. 40-60°C) = PT; dimetyyliformamidi = DMF; asetoni = AC; metanoli = ME; ja huoneen lämpötila = RT.

Valmistuksissa ja esimerkeissä käytettiin 98-100 %:sta muurahaishappoa ja formaldehydiä käytettiin 37-40 %:sena paino/tilavuus vesiliuoksena.

Valmistuksissa käytettiin seuraavia tunnettuja lähtöaineita:

- katso
hakij
ohjeita
99-10-24
- 20,20-etyleenidioksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-11-oni (I)
 - 3 α -hydroksi-2 β -metoksi-5 α -pregnaani-11,20-dioni (II)
 - 2 β -butoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-11,20-dioni (III)
 - 20,20-etyleenidioksi-2 α ,3 α -epoksi-5 α -pregnaani-11-oni (IV)
 - 3 β -hydroksi-20,20-etyleenidioksi-5 α -pregnaani-11-oni-oksiimi (V)
 - 20,20-etyleenidioksi-5 α -pregn-2-eeni-11-oni (VI)
 - 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-11,20-dioni (VII)
 - 20,20-etyleenidioksi-3 α -hydroksi-2 α -metyyli-5 α -pregnaani-11-oni (VIII)

20,20-etyleenidioksi-3 Δ -hydroksi-3 β -metyyli-5 Δ -pregnaani-11-oni (IX)

6-metyylipregnaani-4,6-dieeni-3,11,20-trioni (X)

3 Δ -hydroksi-21-metyyli-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XI)

21,21-etyleen-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XII)

3 Δ -hydroksi-21-metoksi-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XIII)

2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XIV)

3 Δ -hydroksi-D-homo-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XV)

2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-D-homo-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XVI)

20 β ,21-epoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-11-oni (XVII)

5 Δ -pregnaani-2,16-dieeni-11,20-dioni (XVIII)

3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-11,17-dioni (XIX)

3 Δ ,20 β ,21-trihydroksi-5 Δ -pregnaani-11-oni (XX)

20,20-etyleenidioksi-3 Δ -hydroksi-5 β -pregnaani-11-oni (XXI)

2.V 3 Δ ,2 β ,21-trihydroksi-5 β -pregnaani-11-oni (XXII).

Valmistus 1

(Z)-11 Δ -amino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3-oli (XLI)

(Z)-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-11-oni-oksiimin

(9,638 g) liuosta PR:ssä (200 ml) kuumennettiin paluujäähdyttään typpätmosfäärissä samalla kun Na:ta (9,6 g) lisättiin annoksittain. Kun kaikki Na oli reagoinut tislattiin noin 90 ml PR:ää ja sen jälkeen jäännös kaadettiin veteen, lisättiin jätätä ja kiteinen aine (9,19 g) otettiin talteen suodattamalla. Osa (6,17 g) kiteytettiin ET-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (3,6 g), sp. 118-125°, $[\alpha]_D + 5,4^\circ$.

Valmistus 2

6 β -metyyli-5 Δ -pregnaani-3,11,20-trioni (XXIII)

X (1,7 g) EA:ssa (100 ml) hydrattiin ilmakehän paineessa käyttäen 10 % palladiumia hiilellä (Pd-C) (500 mg) katalyyttinä. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin AC-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (720 mg), sp. 174-176°, $[\alpha]_D + 106^\circ$.

Valmistus 3

3 Δ -hydroksi-6 β -metyyli-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni

XXIII (600 mg) kuumennettiin paluujäähdyttään kloori-iridinium-happo-reagenssin (35 ml) kanssa kaikkiaan 8,5 h. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin EA:lla. Haihdutettaessa uute saatiin vaahto, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä EA-PE:ssä (1:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (440 mg) vaahtona, $[\alpha]_D + 88^\circ$.

Valmistus 4

21-N,N-dimetyyliaminometyyli-2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XXIV)

XIV (10,0 g) liuotettiin kuivaan AN:aan (50 ml) ja lisättiin N,N-dimetyyli(metyyleeni)ammoniumkloridia (5,0 g). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 2 h, jäähdytettiin ja jaettiin 2N-kloorivetyhapon ja EA:n kesken ja hapan uute tehtiin emäksiseksi NaOH-liuoksella ja uutettiin CH:lla (2 x). Uute kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (10,7 g) vaahtona.

Valmistus 5

2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-21-metyyleeni-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni (XXV)

XXIV (10,5 g) liuotettiin ME:hen (105 ml) ja lisättiin jodimetaania (10,5 ml). Seosta pidettiin 20^o:ssa 20 h ja sen jälkeen haihdutettiin vähennetyssä paineessa. Jäännös liuotettiin DM:ään (200 ml) ja sekoitettiin voimakkaasti 5 %:sen NaHCO₃-liuokseen (100 ml) kanssa 1,5 h. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi. CC käyttäen EA-PE (1:1) antoi otsikoidun yhdisteen (3,48 g), sp. 181-184^o, $[\alpha]_D^{+112}$.

Valmistus 6

2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-21-metyyli-5 Δ -pregnaani-11,20-dioni

XXV (3,37 g) hydrattiin ilmakehän paineessa ja 23^oC:ssa EA:ssa (150 ml) käyttäen 5 % Pd-C:tä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (3,27 g), sp. 147-149^o, $[\alpha]_D^{+92}$.

Valmistus 7

3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregn-20-eeni-11-oni

XVII (330 mg) W-ME:ssä (1:10; 11 ml) käsiteltiin kaliumselenosyanaatilla ja liuosta kuumennettiin 60^o:ssa 20 h. Liuos suodatettiin piimaan lävitse ja suodos haihdutettiin kuiviin vähennetyssä paineessa. Jäännös liuotettiin DM:ään ja puhdistettiin CC:llä eluoimalla EA-PE:llä (1:1), jolloin saatiin vaahto, joka kiteytettiin DE-Pe:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaaleankeltaisena aineena (80 mg), sp. 137,5-139,5^o.

Valmistus 8

(Z)-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-11-oni

Natriumhydridi (80 %:nen dispersio öljyssä; 1,0 g) pestiin

PE:llä ja kuumennettiin kuivan DMSO:n kanssa 70-80°:ssa siihen saakka kunnes saatiin vihreä liuos. Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sen jälkeen käsiteltiin etyyli-trifenyyli-fosfonium-jodidilla (13,3 g) DMSO:ssa (50 ml). XIX (2,0 g) tislatussa DMSO:ssa (40 ml) lisättiin yhdellä kertaa ja seos kuumennettiin 40-60°:seen 6 tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin DE:hen. Haihdutettaessa pesty ja kuivattu uute saatiin öljy, joka puhdistettiin CC:llä käyttäen EA-PE:tä (1:1) ja kiteytettiin EA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (824 mg), $[\alpha]_D +29,0^\circ$.

Valmistus 9

20-oksimino-5 α -pregna-2,16-dieeni-11-oni (XXVI)

Seoksen, jossa oli XVIII (60 g), ²amiinihydro ~~ammonium~~ kloridia (21 g) ja vedetöntä PY:tä (240 ml), annettiin seistä huoneenlämpötilassa yli yön ennen laimentamista jäällä ja vedellä. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjiössä 80°:ssa (62 g). Kiteytettäessä EA:sta saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 168-182°. $[\alpha]_D +137^\circ$.

Valmistus 10

5 α -androst-2-eeni-11,17-dioni (XXVII)

Liuosta, jossa oli XXVI (60 g) vedettömässä PY (250 ml), käsiteltiin 225 ml:lla liuosta, joka oli valmistettu fosforioksidikloridista (55 ml) vedettömässä PY:ssä (250 ml), samalla kun lämpötila pidettiin alle 5° reagenssin lisäyksen aikana. Reaktioseos lisättiin sitten väkevöidyn HCl:n (350 ml) liuokseen vedessä (3 l). Seosta sekoitettiin 60 tuntia ennen kuin sakka otettiin talteen suodattamalla. Sakka pestiin vedellä, liuotettiin kuumaan IMS:ään ja käsiteltiin 2N HCl:llä (50 ml) huoneen lämpötilassa. Tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin (38,4 g). Kiteytettäessä ME:stä saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 188-192°, $[\alpha]_D +207^\circ$.

Valmistus 11

11 α -amino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-21-metyyli-5 α -pregnaani-20-oni (LXII)

2 β -etoksi-20,20-etyleenidioksi-3 α -hydroksi-21-metyyli-5 α -pregnaani-11-oni-oksiimi (2,8 g) liuotettiin PR:ään (150 ml) ja kuumennettiin paluujäähdyttämällä. Lisättiin Na:ta (12,6 g) ja paluu-

jäähdyttämistä jatkettiin siihen saakka kunnes kaikki Na oli liuen-
nut. PR poistettiin tislaamalla samanaikaisesti lisäten vettä. Saatu
seos uutettiin EA:lla (2x) ja orgaaninen pesty kerros uutettiin
uudelleen 2N-HCl:llä. Hapan uute tehtiin emäksiseksi pH-arvoon
11 käyttäen 40 %:sta NaOH-liuosta, uutettiin EA:lla (2 x), kuivat-
tiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin otsikoidun yhdisteen saamiseksi
vaahtona (1,94 g).

Valmistus 12

21-bromi-11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -
pregnaani-20-oni (XXVIII)

Liuosta, jossa oli 11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -
hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni-hydrokloridia (450 mg) kuivassa
ME:ssä (50 ml), käsiteltiin pisaroittain liuoksella, jossa oli bro-
mia (0,1 ml) ME:ssä (5 ml) 0°C:ssa samalla sekoittaen. Reagenssi-
liuosta lisättiin aina pisara sen jälkeen kun aikaisempien lisäyksen
aikaansaama väri oli hävinnyt. Kun lisäys oli päättynyt lisättiin
10 %:sta K_2CO_3 -liuosta (150 ml) ja seosta sekoitettiin 15 minuut-
tia. Sakka suodatettiin ja pestiin vedellä ja kuivattiin. Puhdis-
tettaessa preparatiivisella PLC:llä EA-PE:ssä (1:1) saatiin otsi-
koitu yhdiste (230 mg).

Valmistus 13

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-
17 β -karboksyylihappo-litiumsuola (LXXV)

2 ✓
Pitää 12
0112 17
Bromia (4,3 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli
NaOH:ta (12,1 g) vedessä (90 ml) -5 -0°C:ssa. Lisättiin D:tä
(42 ml) ja saatu seos lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli
11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-
onia (10,0 g) D:ssä (316 ml) ja vedessä (90 ml) 8°C:ssa. Seosta
sekoitettiin 5-10°C:ssa 3,5 h. Lisättiin liuos, jossa oli natrium-
sulfiittiheptahydraattia (4,66 g) vedessä (20 ml) ja seosta keitet-
tiin 15 minuuttia. Liuos suodatettiin kuumana ja jäähdytetty suodos
uutettiin CH:lla. CH-uute pestiin vedellä ja yhdistetyt vesipitoiset
fraktiot tehtiin happameksi väkevällä HCl:llä pH-arvoon 3. Lisät-
tiin trietyyliamiinia (50 ml) ja liuos uutettiin CH:lla. Uute kui-
vattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raaka
trietyyliammoniumsuola, joka liuotettiin ME:hen (20 ml) ja käsitel-
tiin litiummetoksidin (20,4 millimoolia) liuoksella ME:ssä (35,7 ml).
Saatu liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin ME:n

(36 ml), PT (36 ml) ja DE (354 ml) seoksesta, jolloin saatiin otsoikoitu yhdiste (7,03 g), sp. 300° , $[\alpha]_D + 9,1$.

Valmistus 14

3,21-dihydroksi-11-N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 α -pregnaani-20-oni (XXX)

Yhdisteen XXIX (2,8 g) liuosta ME:ssä (100 ml) käsiteltiin lämpötilassa 10 °C:lla K_2CO_3 -liuoksella (15 ml) 15 minuutin ajan. Seos laimennettiin vedellä tilavuuteen 700 ml ja öljymäinen kerros erotettiin DE:hen (3 x). Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin CaH_2 ja haihdutettiin vaahtoksi (2,5 g). Näyte (300 mg) puhdistettiin preparatiivisella TLC:lla EA-PE:ssä (1:1), jolloin saatiin yhdiste (160 mg) vaahtona, $n_D^{20} +65^\circ$.

Valmistus 15

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 α -pregnaani-3 α ,20 β ,21-trioli (XXXI)

Yhdisteen XXX (2,2 g) liuosta ME:ssä (50 ml) käsiteltiin natriumboorihydridillä (250 mg). 10 minuutin kuluttua seos laimennettiin 10 %:sella K_2CO_3 -liuoksella (80 ml) ja vedellä tilavuuteen 300 ml. Seos uutettiin DE:llä (x3) ja uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahtoksi, joka puhdistettiin CC:llä eluoimalla DM-AC:llä (1:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (700 mg) vaahtona, $[\alpha]_D -5^\circ$.

Valmistus 16

20,20-etyleenidioksi-3 α -hydroksi-2 β -metyyli-5 α -pregnaani-11-
oni

Kuivatuskuprojodidin (19,6 g) sekoitettu suspensio kuivassa ksyleenissä (350 ml) typpi-atmosfäärissä jäähdytettiin -10° :seen ja lisättiin 1,9 M metyyllitiumia DE:ssä (108 ml) siihen saakka kunnes alussa muodostunut keltainen sakka liukeni uudelleen melkein kirkkaaksi värittömäksi liuokseksi. Yhdisteen IV (12,9 g) liuos ksyleenissä (430 ml) lisättiin pisaroittain -10° - -5° :ssa. Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen kaadettiin 25 %:seen NH_4Cl -liuokseen (1200 ml). Seos uutettiin DE:llä ja uute pestiin 25 %:lla NH_4Cl -liuoksella ja vedellä. DE:n haihduuttamisen jälkeen jäi jällelle öljymäinen aine, joka TLC:n mukaan oli lähtöaineen ja otsikoidun yhdisteen seos 2:1. Tämä kiinteä aine käsiteltiin uudelleen käyttäen samoja määriä reagensseja,

lämpötiloja ja aikoja. Saatu aine kiteytettiin EA-DP:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (7,22 g), sp. 167-168°, $[\alpha]_D +68,1^\circ$.

Valmistus 17

20,20-etyleenidioksi-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-11-oni (XXXII)

Yhdisteen VII (8,2 g) liuosta bentseenissä (300 ml) ja etyleeniglykolissa (40 ml) käsiteltiin PTSA:lla (200 mg) paluujäähdyttämällä Dean & Stark'in vedenerotinta käyttäen samalla voimakkaasti sekoittaen. 6 tunnin kuluttua lisättiin kiinteätä NaHCO₃ (500 mg) jäähdytettyyn seokseen. Lisättiin kyllästettyä NaHCO₃-vesiliuosta (100 ml) ja vettä (50 ml) ja orgaaninen faasi pestiin vedellä (3 x), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin CC:llä eluoimalla EA-PE:llä (1:2), jolloin saatiin 6 g tuotetta, josta kiteytettiin 500 mg MA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (210 mg), sp. 124-127°C, $[\alpha]_D +53^\circ$.

Valmistukset 18-26

Taulukossa 1 on esitetty yhteenvetona 20-ketaalien valmistus seuraavalla menetelmällä.

20-ketonin liuos bentseenissä ja etyleeniglykolissa kuumentettiin paluujäähdyttämällä Dean ja Stark'in vedenerotinta käyttäen PTSA:n läsnäollessa ilmoitettu aika. Jäähdytettyä seosta käsiteltiin edelleen jollakin seuraavista menetelmistä:

A. Seosta käsiteltiin kiinteällä NaHCO₃:lla ja laimennettiin (i) DE-W:llä tai (ii) W:llä. Orgaaninen faasi eroitettiin, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

B. Seos laimennettiin NaHCO₃-vesiliuoksella ja uutettiin (i) EA:lla tai (ii) DM:llä. Uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

C. Seos kaadettiin NaHCO₃-vesiliuokseen, kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin bentseenillä. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

Jokainen mainitulla menetelmällä saatu aine puhdistettiin kromatograafisesti (CC tai TLC) ja/tai kiteyttämällä.

Taulukko 1

Valmistus	Lähtöaine		Tilavuus		PTSA (mg)	Reaktio-aika (tunt.)	Kromatografia		Kiteytysliuotin	Saantito (g)	Sp. (°C)	[α] _D	Käsitely
	Yhdisteen tai valmistuksen n:o	(g)	(ml)	Etyleeniglykoli (ml)			Laji	Järjestelmä					
18	II	6	150	40	300	24	-	-	DE	5.1	150-153	+52°	A (i)
19	III	7	180	20	200	18	CC	EA-PE	PE-DE	3	126-130	+42°	A (ii)
20	3	5.4	50	2.5	70	72	CC	EA-PE	DE-PT	2.64	112-113	+30.8°	B (i)
21	6	3.18	30	1.5	30	18	-	-	-	3.58		+48°	B (i)
22	XII	3.8	110	5	36	120	CC	EA-PE	ME	.607	180-181	+51.3°	B (ii)
23	XI	3.19	110	5	36	5	CC	EA-PE	ME	1.28	126-127	+47.9°	B (ii)
24	XIII	1.5	55	2.5	15	3	-	-	NE-PY	1.04	188-189	+56°	B (ii)
25	XV	6.21	275	27.5	275	72	CC	EA-PE	EA-PE	2.22	156-157	+3.6°	C
26	XVI	1.95	100	10	100	17	TLC	EA-PE	DE-PE	1.62	140-141	+8.4°	C

Valmistus 27

20,20-etyleenidioksi-5 Δ -pregn-2-eeni-11-oni-11-oksiimi
(XXXIII)

Yhdisteen VI (5 g) liuosta ET:ssä (150 ml) käsiteltiin hydroksyyliamiini-hydrokloridin (10 g) ja 50 %:sen Na/H-liuoksen (40 ml) seoksella pH-arvossa 11. Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 3 päivää, laimennettiin vedellä ja sakka suodatettiin pois, pestiin vedellä ja kuivattiin. Jäännös 5,5 g) kiteytettiin MA-PE:stä (x2), jolloin saatiin tuote (2,2 g). Osa (200 mg) kiteytettiin uudelleen, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (150 mg), sp. 174-179°C, $(\Delta)_D$ +144°.

Valmistus 28

20,20-etyleenidioksi-2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-11-oni-11-oksiimi (XXXIV)

Yhdisteen XXXII (5 g) liuosta ET:ssä (200 ml) käsiteltiin hydroksyyliamiini-hydrokloridin (15 g) ja 40 %:sen NaOH-liuoksen (60 ml) seoksella paluujäähdyttään 18 tuntia noin pH-arvossa 11. Seos laimennettiin vedellä tilavuuteen 2 litraa ja sakka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin 4,5 g tuotetta, josta näyte (500 mg) kiteytettiin MA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (150 mg), sp. pehmenee > 170°C, $(\Delta)_D$ +83,3°.

Valmistus 29

20,20-etyleenidioksi-3 Δ -hydroksi-5 β -pregnaani-11-oni-11-oksiimi (XXXV) ~~XXI~~

Yhdisteen XXXI (11 g) liuosta ET:ssä (150 ml) käsiteltiin hydroksyyliamiini-hydrokloridin (15 g) ja 50 %:sen NaOH:n (50 ml) seoksella. Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 24 tuntia pH-arvossa 11, sitten laimennettiin vedellä tilavuuteen 2 litraa. Sakka (11 g) suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Osa (500 mg) puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä ja kiteytettiin DE-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (100 mg), sp. 224-228°C, $(\Delta)_D$ +100°.

Valmistukset 30-46

Taulukossa 2 on esitetty yhteenvedona 11-oksiimien valmistus seuraavalla menetelmällä.

Vastaavan 11-ketonin liuosta ET:ssä kuumennettiin paluu-jäähdyttäen hydroksyyliamiini-hydrokloridin ja vesipitoisen NaOH:n seoksen kanssa pH-arvossa noin 11 ilmoitettu aika. Jäähdytetty seos laimennettiin vedellä ja sakka suodatettiin, pestiin ja kuivatettiin. Saatu aine puhdistettiin kromatograafisesti (CC tai TLC) ja/tai kiteyttämällä.

Taulukko 2

Valmis- tus	Lähtöaine		Tilav. ET (ml)	Hydrolyy- siamiini- HCl (g)	Reak- tioai- ka (tunti)	Kromato- grafia- järjestel- mä	Kiteytys- liuotin	Saanto	Sp. (°C)	[α] _D
	Yhdisteen taivalmis- tuksen n:o	(g)								
30	I	9.5	250	10.5	24	-	ET-W	6	224-229	+93°
31	18	5	150	10	24	-	ET-W	3	238-241	+90°
32	19	5.5	100	10	48	-	-	6	-	-
33	16	4	150	8	18	-	ET-W	3	224-229	+117°
34	VIII	6.1	100	12	96	-	EA-PE	3.95	218-219	+108°
35	IX	5.3	200	10.6	72	-	EA-PE	4.10	215-218	+94°
36	20	.88	15	1.75	48	-	-	.67	196-198	+54.9°
37	22	1.5	30	3	18	CC, EA-PE	EA-PE	.64	240-242	+90.2°
38	23	1.2	30	2.4	18	-	EA-PE	.88	230-232	+95.8°
39	24	1	30	2	18	-	EA-PE	.72	191-193	+91°
40	21	3.26	45	5.25	72	-	ME-PY (1%)-W	3.26	191-192	+90.7°

Taulukko 2 (jatkoa)

Valmis-	Lähtöaine	Tilav.	Hydroksyy-	Reaktio-	Kiteytys-	Saan-	[α] _D
tus	Yhdisteen tai valmis- tuksen n:o	(g)	liamiini HCl (g)	aika (tunti)	liuotin	to (g)	
41	25 ^③	2.22	8.8	67	DE-PE	1.88	+46.7°
42	26	4.51	13.5	48	DE-PE	2.97	+34.4°
43	7	1.6	2.4	18	ET-W	1.0	-
44	8	10.26	3.25	47	ET-W	10.42	+48.1°
45 ^②	92	.71	1.43	24	EA-PE	.22	+35.9°
46	XX	3.5	9	48	ET-W	3	+80°

① IMS käytetty liuottimena; lisäksi hydroksyyliamiini-hydrokloridia (15,35 g) ja vesipitoista NaOH:ta lisätty 41 tunnin kuluttua.

② Käsittely jakamalla EA-W:n kesken. Raakatuote käsiteltiin uudelleen samoilla määrillä reagenssia samanajan.

③ Raakatuote käsiteltiin uudelleen NaOH-liuoksella (2,79 g) W:ssä (9 ml) ja sitten hydroksyyliamiini-hydrokloridilla (1,25 g) paluujäähdyttään 89 tuntia.

Valmistus 47

11 Δ -amino-2/ β -etoksi-3 Δ -hydroksi-D-homo-5 Δ -pregnaani-20-oni
(LXIV) LXIV

Na (8 g) lisättiin annoksittain paluujäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2/ β -etoksi-20,20-etyleenidioksi-3 Δ -hydroksi-D-homo-5 Δ -pregnaani-11-oni-11-oksiimia (4,0 g) PR:ssä (200 ml). Paluujäähdyttämistä jatkettiin 4 tuntia ja sen jälkeen lisättiin ME:tä (10 ml). Alkoholi-liuottimet poistettiin tislamalla samalla lisäten vettä. Jäähdytetty vesisuspensio uutettiin EA:lla (3 x) ja yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (2 x), kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Se liuotettiin EA:han ja uutettiin 2N-HCl:llä (3 x). Yhdistetyt vesiuutteet tehtiin emäksiseksi 0,88 ammoniakki-liuoksella ja uutettiin EA:lla. Yhdistetyt EA-uutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (2,43 g), $[\alpha]_D^{+40^\circ}$.

Valmistus 48

3 Δ ,20/ β ,21-trihydroksi-5/ β -pregnaani-11-oni-11-oksiimi
(XXXVI)

50 %:nen KOH-liuos (32 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli hydroksyyliamiini-hydrokloridia (16 g) vedessä (32 ml) samalla jäähdyttäen ja saatu seos lisättiin yhdisteen XXII (8 g) liuokseen ET:ssä (256 ml). Reaktioseosta kuumennettiin paluujäähdyttäen 4 päivää, jonkinverran ET:tä tislattiin pois ja seos kaadettiin jääpitoiseen 2N-HCl:ään. Steroidi uutettiin EA:lla ja kiteytettiin EA:sta, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (6,7 g sp. 226-229 $^\circ$, $[\alpha]_D^{+82^\circ}$ (0,7 D).

Valmistus 49

20,20-etyleenidioksi-5 Δ -pregn-2-eeni-11 Δ -amiini (XXXVII)

Yhdisteen XXXIII (1,85 g) liuosta PR:ssä (250 ml) käsiteltiin paluujäähdyttäen Na:lla (20 g) lisättynä 1,5 tunnissa. Kun Na oli kulutettu lisättiin ME:tä (20 ml) ja seos laimennettiin vedellä tilavuuteen 2 litraa. Seos uutettiin DE:llä ja uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin jälelle jäi otsikoitu yhdiste öljynä (2 g).

Valmistus 50

11 Δ -amino-20,20-etyleenidioksi-2/ β -etoksi-5 Δ -pregnaani-3 Δ -oli (XXXVIII)

Yhdisteen XXXIV (4 g) liuosta PR:ssä (500 ml) käsiteltiin paluujäähdyttäen Na:lla (40 g) tunnin aikana. Kun kaikki Na oli liuennut lisättiin ME:tä (20 ml). Sen jälkeen seos tislattiin samal-

la jatkuvasti lisäten vettä siihen saakka kunnes kaikki PR oli poistettu. Tuote uutettiin DE:hen (2 x) ja uute pestiin vedellä (2 x), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi (3,7 g), joka puhdistettiin CC:llä, eluoitiin ME:llä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (2,5 g), $[\alpha]_D^{+13,7^\circ}$.

Valmistus 51

11 β -amino-20,20-etyleenidioksi-5 β -pregnaani-3 α -oli (XXXIX)

Yhdisteen XXXV (2 g) liuosta PR:ssä (250 ml) käsiteltiin paluujäähdyttämällä Na:lla (20 g) tunnin aikana. Kun kaikki Na oli liuennut lisättiin ME:tä. PR poistettiin tislamalla samalla varovaisesti lisäämällä vettä. Jäännös uutettiin DE:llä ja uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi, joka puhdistettiin CC:llä, eluoitiin ME:llä ja kiteytettiin MA:sta, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (220 mg), 153-155 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{+5^\circ}$ (c 0,65).

Valmistukset 52-63

Taulukossa 3 on esitetty yhteenvetona 11 β -amiinien valmistus seuraavan menetelmän avulla:

Vastaavan 11-oksiimin liuosta PR:ssä käsiteltiin paluujäähdyttämällä natriumilla. Kun kaikki natrium oli reagoanut tislattiin PR ja samanaikaisesti lisättiin vettä. Jäljelle jäänyttä seosta käsiteltiin jollakin seuraavista menetelmistä:

A. Seos uutettiin (i) DE:llä tai (ii) EA:lla ja uute pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

B. Muodostunut sakka suodatettiin, pestiin ja kuivattiin. Saatu aine puhdistettiin kiteyttämällä.

Taulukko 3

Valmistus	Lähtöaine		Tilav. PR (mL)	Natriumia (g)	Kiteytysliuo- tin	Saanto (g)	Sp. (°C)	[α] _D	Käsittely
	Valmistuk- sen n:o	(g)							
52	33	2.8	500	30	DE	2.1	143-145	+37°	B
53	32	6	800	60	(1)	2	-	+8.5°	A(i)
54	31	3.6	500	40	MA-PE	2.5	156-158	+20°	A(i)
55 (2)	46	3.2	500	35	-	.950	-	-	A(ii)
56	43	0.9	130	8	DE-PE	0.4	100-102	-	A(ii)
57	37	1	120	10	EA-PE	.412	156-157	+7°	A(ii)
58	38	1.16	100	10	EA-PE	.750	144-146	+9.8°	A(ii)
59	39	.945	100	9.45	ME	.389	188-189	+13.4°	B
60	36	1.85	110	9.3	EA-PE	1.08	143-144	-9.7°	A(ii)
61	35	2.5	420	34	EA-PE	2.6	155-157	+6.9°	A(ii)
62	34	3.87	450	26.53	DE-PE	2.31	116-118	+4.7°	A(ii)
63 (2)	30	17	1200	100	DE	6	175-177	+5°	A(ii)

(1) Puhdistettu CC:llä eluoimalla ME:llä

(2) ME lisätty ennen W:n lisäystä

Valmistus 64

(Z)-11 α -amino-2 β -etoksi-5 α -pregn-17(20)-eeni-3 α -oli (LXV)

Paluujäähdytettyä liuosta (tyyppiatmosfäärissä), jossa oli (Z)-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregn-17(20)-eeni-11-oni-11-oksiimia (450 mg) PR:ssä (15 ml), käsiteltiin Na-palasilla (450 mg). Kun jälkeäkään Na:sta ei ollut järellä seosta lisättiin jäähdytettöyn veteen, jolloin saatiin hieno saostuma, joka otettiin talteen suodattamalla.

Kiinteä aine liuotettiin EA:han, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka jaettiin 2N HCl:än ja DE:n kesken. Eronnut liukenematon aine otettiin talteen suodattamalla ja jaettiin EA:n ja 2N NaOH-liuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka kiteytettiin PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (110 mg), sp. 65-70°. (α)_D + 10°.

Valmistus 65

11 α -dimetyyliamino-5 β -pregnaani-3 α ,20 β ,21-trioli (LIII)

Yhdiste XXXVI (5,75 g) liuotettiin PR:ään (500 ml) ja lisättiin Na:ta (6 g) annoksittain tyyppiatmosfäärissä. Ylimäärä PR:ää poistettiin tyhjössä ja jäähdytettöyn reaktioseokseen lisättiin EA:ta (1 litra). Liuos pestiin vedellä (4 x), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Raaka amiini liuotettiin HCHO:hon (60 ml) ja HCOOH:hon (1,2 ml). Liuos kuumennettiin 100°:seen 6 minuutin ajaksi ja kaadettiin järehän, tehtiin emäksiseksi 50 %:lla NaOH-liuoksella ja steroidi uutettiin EA:lla. Saatu kumimainen aine liuotettiin ME:hen (80 ml) ja lisättiin 25 %:sta NaOH-liuosta (20 ml). Liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 45 minuuttia ja tehdään happameksi HCl:llä. Liuos pestiin EA:lla ja tehtiin emäksiseksi 50 %:lla NaOH-liuoksella. Uutettiin EA:lla ja saatu aine sekoitettiin pentaanin kanssa ja kiteytettiin MA-pentaanista, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (1,8 g), sp. 124-128°.

Valmistus 66

11 α -amino-3 α -hydroksi-D-homo-5 α -pregaani-20-oni (LXIII)

20,20-etyleenidioksi-3 α -hydroksi-D-homo-5 α -pregaani-11-oni-11-oksiimia (1,87 g) PR:ssä (200 ml) käsiteltiin Na:lla (10 g) ja käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 47. Kiteytettäessä EA-PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste (128 mg), sp. 154-157°, (α)_D +36,1°.

Valmistus 67

11 Δ -amino-3 β -hydroksi-5 Δ -pregaani-20-oni (XLIV)

Yhdisteen V (7,0 g) liuokseen (typpiatmosfäärissä) paluujäähdytetyssä PR:ssä (700 ml) lisättiin pieniä palasia Na-metallia (14 g). Kun kaikki Na-metalli oli liuennut reaktioseos haihdutettiin tilavuuteen noin 200 ml ja lisättiin kylmää vettä. Säilytetessä jääkaapissa yli yön saatiin sakka, joka otettiin talteen suodattamalla ja jaettiin 2N-HCl:n ja DE:n kesken. Vesipitoinen faasi tehtiin emäksiseksi 2N-NaOH-liuoksella ja uutettiin DE:llä. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Eronnut kiteinen aine otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 150-152 $^{\circ}$, $[\alpha]_D +58,3^{\circ}$.

Valmistus 68

11 Δ -N-etyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (1 g) liuotettiin ET:hen (30 ml) ja lisättiin K₂CO₃ (1 g) ja etyylijodidia (3 ml). Reaktioseosta sekoitettiin paluujäähdyttäen 2,5 tuntia ja sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin ET:hen (10 ml) ja 2N-HCl:ään (10 ml) huoneen lämpötilassa ja 15 minuutin kuluttua tehtiin emäksiseksi KOH-liuoksella. Steroidi uutettiin EA:lla ja puhdistettiin preparatiivisella paksu-kerros-kromatografialla käyttäen eluanttina EA-ME:tä (3:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (201 mg) vaahtona, $[\alpha]_D +43^{\circ}$.

Valmistus 69

11 Δ -N-butyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-20-oni (LXVII)

Liuosta, jossa oli 11 Δ -amino-20,20-etyleenidioksi-5 Δ -pregnaani-3 Δ -olia (XL) (1,5 g) 1-jodibutaanissa (20 ml), käsiteltiin 80 $^{\circ}$:ssa K₂CO₃:lla (3 g) ja sekoitettiin 3 tuntia. Seos jaettiin DE:n ja W:n kesken ja orgaaninen kerros uutettiin 2N-HCl:llä. Uute tehtiin emäksiseksi 4N-NaOH-liuoksella ja öljymäinen sakka uutettiin DE:hen. Uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahtoksi (1,5 g). Osa (500 mg) puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC:ssä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (350 mg) öljynä, $[\alpha]_D +60^{\circ}$.

Valmistus 70

3 Δ -hydroksi-11 Δ -N-propyyliamino-5 Δ -pregnaani-20-oni (LXVI)

Yhdisteen XL (1 g) liuos 1-jodipropaanissa (10 ml) sekoitettiin paluujäähdyttäen K₂CO₃ (3 g) kanssa 40 minuuttia ja seosta käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 69. CC käyttäen ME:tä ja

poistamalla liuotin myöhäisemmistä fraktioista antoi jäännöksen, joka kiteytettiin PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (450 mg), sp. 138-141°, $[\alpha]_D + 32^\circ$.

Valmistus 71

11 α -N-etyyliamino-3 β -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni (LXVIII)

Yhdisteen XL (4 g) liuosta etyylijodidissa sekoitettiin Ag₂O:n (12 g) kanssa huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Ag₂O poistettiin suodattamalla ja suodosta käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 69. CC ja TLC antoivat otsikoidun yhdisteen (400 mg).

Valmistus 72

11 α -N-allyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdisteen XXXVIII (750 mg) liuosta ET:stä (10 ml) käsiteltiin allyylibromidilla (2 ml) ja K₂CO₃:lla (1 g) 80°:ssa 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin suodattamisen jälkeen kuiviin ja jäännös jaettiin EA:n ja suolaliuoksen (säädetty pH-arvoon noin 9 lisäämällä 2N-Na₂CO₃:a) kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin vielä EA:lla ja yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Preparatiivinen TLC antoi otsikoidun yhdisteen kumimaisena aineena (107 mg).

Valmistus 73

11 α -etyyliamino-5 α -pregn-2-eeni-20-oni (XLII)

Yhdiste XXXVII (1 g) sekoitettiin asetaldehydiin (0,4 ml) kanssa ET:ssä (20 ml) 21°:ssa ja lisättiin natriumsyanoboorihydridiä (400 mg). 15 minuutin kuluttua kirkas liuos tehtiin alkaaliseksi NaHCO₃-liuoksella. Lisättiin suolaliuosta ja seos uutettiin EA:lla (3 x). Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin suolaliuoksella (3 x) ja sen jälkeen ravisteltiin 2N-HCl:n kanssa. Ylimäärä 40 %:sta NaOH:n vesiliuosta lisättiin ja kerrokset erotettiin. Orgaaninen liuos pestiin suolaliuoksella (2 x) ja haihdutettiin kuiviin. Saatu öljy kromatografoitiin EA-PE:ssä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste kiteisenä aineena (774 mg). Näyte kiteytettiin uudelleen ET-W:stä ja sen sulamispiste oli, sp. 105-108°, $[\alpha]_D + 89,6^\circ$.

Valmistus 74

11 α -N-sykloheksyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXVIII (0,5 g) sekoitettiin sykloheksanonin (2 ml) kanssa ET:ssä (20 ml) huoneen lämpötilassa ja lisättiin NaBH₃CN:ää

(250 mg) ja etikkahappoa (0,1 ml). 20 tunnin kuluttua seosta käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 73 ja puhdistettiin TLC:llä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (268 mg) vaahtona, $[\alpha]_D^{+26,6}$.

Valmistus 75

11 α -N-bentsyyliamino-2/ β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXVIII (0,5 g) sekoitettiin bentsaldehydin (1 ml) kanssa ET:ssä (10 ml) huoneenlämpötilassa ja lisättiin NaBH₃CN:ää (250 mg) ja etikkahappoa (0,1 ml). Tunnin kuluttua seosta käsiteltiin kuten valmistuksessa 73 ja puhdistettiin CC:llä ja TLC:llä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (250 mg) vaahtona, $[\alpha]_D^{+34,1}$.

Valmistus 76

11 α -isopropyliamino-5 α -pregn-2-eeni-20-oni (XLIII)

Yhdiste XXXVII (200 mg) sekoitettiin AC:n (0,2 ml) kanssa ET:ssä (5 ml), joka sisälsi NaBH₃.CN:ää (200 mg). 3 1/2 tunnin kuluttua seosta käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 73 ja puhdistettiin CC:llä EA-PE:ssä ja sen jälkeen kiteytettiin uudelleen ET-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (55 mg), sp. 99-101°. $[\alpha]_D^{+80,6}$ (c 0,52).

Valmistus 77

3 α -hydroksi-N-isopropyliamino-5/ β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (920 mg) liuotettiin ET:hen (40 ml) ja lisättiin NaBH₃CN:ää (450 mg). Lisättiin AC:tä (4 ml) ja sen jälkeen etikkahappoa (0,2 ml) ja reaktioseosta pidettiin huoneenlämpötilassa 17 tuntia. Reaktioseos jaettiin kahteen osaan uuttamista varten.

(a) Liuos jaettiin EA:n ja Na₂CO₃-liuoksen kesken ja orgaaninen kerros pestiin hyvin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin ME:hen (10 ml) ja lisättiin 2N-HCl:ää (10 ml). Seoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, sen jälkeen tehtiin emäksiseksi Na₂CO₃-liuoksella ja steroidi uutettiin EA:lla.

(b) Toinen osa reaktioseosta jaettiin EA:n ja Na₂CO₃-liuoksen kesken kuten kohdassa (a) ja orgaanista kerrosta ravisteltiin 2N-HCl:n kanssa ja annettiin olla 30 minuuttia. Sitten reaktioseos tehtiin emäksiseksi NaHCO₃:lla ja uutettiin EA:lla. Yhdistetyt EA-uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (MSO₄) ja haihdutettiin.

(a) ja (b) yhdistettiin ja saatettiin paksukerros-kromatografiaan käyttäen EA:ta liuottimena ja steroidi eluoitiin EA-NE:llä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (590 mg), $[\alpha]_D^{+38^\circ}$.

Valmistus 78

(Z)-11 Δ -N-etyyliamino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 -oli.

NaBH₃CN (398 mg) lisättiin yhdisteen XLI (1,027 g) liuokseen ET:ssä (30 ml) ja kun liukeneminen oli päättynyt lisättiin asetaldehydiä (9 ml). 35 minuutin kuluttua liuos laimennettiin 2N-HCl:llä ja vedellä ja pestiin EA:lla, tehtiin emäksiseksi 2N-NaOH:lla ja saostunut aine uutettiin EA:han. Pesty orgaaninen uute haihdutettiin tyhjössä öljyksi. Puhdistettaessa preparatiivisen TLC:n (ME-EA 1:1) avulla saatiin öljy, joka kiteytettiin sekoittamalla pienen määrän kanssa AN:ää. Kiteytettäessä uudelleen W-AN:sta saatiin otsikoitu yhdiste (287 mg), sp. 106-109^o $[\alpha]_D^{-19,9^\circ}$.

Valmistus 79

(Z)-11 Δ -isopropyliamino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 Δ -oli.

Yhdisteen XLI (422 mg) liuosta IMS:ssä (6 ml), joka sisälsi AC:tä (1 ml), käsiteltiin NaBH₃CN:llä ja saatua seosta käsiteltiin uudelleen kuten valmistuksessa 78. Puhdistettaessa TLC:llä (ET-CH 1:1) saatiin otsikoitu yhdiste (180 mg) vaahtona.

Valmistus 80

2 β -etoksi-20,20-etyleenidioksi-11 Δ -(4-metyylipent-2-yyliamino)-5 Δ -pregnaani-3 Δ -oli-isomeerit A (L) ja B (LI).

Yhdistettä XXXVIII (1,06 g) kuumennettiin paluujäähdyttämällä 4-metyylipentaani-2-onin (2 ml) kanssa PR:ssä (40 ml) typpi-atmosfäärissä 20 tuntia. Kuumentamista paluujäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä jatkettiin ja natriumia (4 g) lisättiin 3 tunnin aikana. Lisättiin vettä (noin 50 ml) ja PR haihdutettiin vähennetyssä paineessa. Vesipitoinen jäännös uutettiin EA:lla. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin. Saatu aine puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä kehitettynä ME-EA:ssa (1:9) otsikoidun yhdisteen isomeerien erottamiseksi, jolloin saatiin isomeeria A (333 mg) ja isomeeri B (322 mg).

Valmistus 81

11 Δ -N-etyyli-N-metyyliamino-5 Δ -pregn-2-eeni-20-oni (XLVI)

Yhdistettä XLII (658 mg) kuumennettiin 100^oC:ssa 5 minuuttia muurahaishapon (0,32 ml) kanssa HCHO:n vesiliuoksessa (37 % liuos, (2,5 ml)). Seos jäähdytettiin 21^o:seen ja lisättiin ylimäärä

Na_2CO_3 -vesiliuosta. Seos uutettiin EA:lla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös suodatettiin silikageelin lävitse EA-PE:ssä (1:9). Haihdutettaessa eluaatti saatiin otsikoitu yhdiste (477 mg), $[\alpha]_D +111^\circ$.

Valmistus 82

11 α -N-isopropyli-N-metyyliamino-5 α -pregn-2-eeni-20-oni (XLVII)

Yhdisteen XLIII (838 mg) reaktio 37 %:sen vesipitoisen HCHO :n (3,3 ml) kanssa, joka sisälsi muurahaishappoa (0,43 ml), samalla tavalla kuin mitä on kuvattu valmistuksessa 81 ja uudelleenkiteyttäminen ET-W:stä antoi otsikoidun yhdisteen (643 mg), sp. $88-99^\circ$, $[\alpha]_D +113,5^\circ$.

Valmistus 83

11 α -N,N-dimetyyliamino-5 α -pregn-2-eeni-20-oni (XLV)

Yhdistettä XXXVII (8,2 g) kuumennettiin $95-110^\circ$:ssa HCHO :ssa (37 %:n vesiliuos, 32 ml) ja muurahaishapossa (4 ml) 6 minuuttia. Seos jäähdytettiin nopeasti ja jaettiin EA:n ja $2\text{N-Na}_2\text{CO}_3$ -liuoksen kesken. Vesikerros uutettiin EA:lla ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin suolaliuoksella ennen haihduttamista kiinteäksi aineeksi, joka liuotettiin EA:han ja suodatettiin silikageelin lävitse. Eluaatti haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin ME:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (4,0 g), sp. $123-126^\circ$, $[\alpha]_D + 110^\circ$.

Valmistus 84

11 α -N,N-dimetyyliamino-5 α -pregnaani-3 α ,20 β ,21-trioli (LII)

11 α -amino-5 α -pregnaani-3 α ,20 β ,21-trioli (950 mg) liuotettiin ME:hen (20 ml) ja metyylijodidiin (10 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa K_2CO_3 :n (3 g) kanssa 4 tuntia. Käsiteltiin edelleen kuten valmistuksessa 69 ja puhdistettiin TLC:llä AC:ssä ja kiteytettiin DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (160 ml), sp. $121-125^\circ$, $[\alpha]_D - 16,7^\circ$.

Valmistus 85

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-20,20-etyleenidioksi-5 α -pregnaani-3 α -oli (LXI)

Yhdiste XXXVIII (5,0 g) liuotettiin seokseen, jossa oli 40 %:sta vesipitoista HCHO :ta (60 ml) ja 98-100 %:sta muurahaishappoa (2,1 ml), ja saatua liuosta kuumennettiin höyryhauteella 15 minuuttia. Liuos jäähdytettiin, laimennettiin vedellä (190 ml)

ja kyllästetyllä NaHCO_3 -vesiliuoksella (25 ml) ja pH saatettiin arvoon 11 lisäämällä NaOH :ta (0,3 g) liuotettuna veteen (30 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (5,41 g), $[\alpha]_D + 57,5^\circ$, sp. 70° .

Valmistus 86

11 α -dimetyyliamino-3 β -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni (LVII)

Seosta, jossa oli yhdistettä XLIV (0,5 g), 37 %:sta HCHO -liuosta (3 ml) ja 98 %:sta muurahaishappoa (0,3 ml), pidettiin 100° :ssa 3 minuuttia ennen kuin kaadettiin NaHCO_3 -vesiliuokseen. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla jaettiin EA:n ja 2N-HCl:n kesken. Hapan faasi tehtiin emäksiseksi 2N NaOH -liuoksella, uutettiin EA:lla, pestiin vedellä ja haihdutettiin vaahdoksi. CC (EA-PE 1:2) ja kiteyttäminen EA-PE:stä antoi otsikoidun yhdisteen (300 mg), sp. $119-121^\circ$, $[\alpha]_D + 68,0^\circ$.

Valmistus 87

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 α ,3 α -epoksi-5 α -pregnaani-20-oni (LXIX)

Yhdiste XLV (1,9 g) ja PTSA (1,0 g) liuotettiin DC:hen (150 ml) ja lisättiin m-klooriperbentsoehappoa (1,24 g). Sen jälkeen kun seosta oli sekoitettu 20° :ssa 15 tuntia orgaaninen liuos pestiin peräkkäin laimealla $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -vesiliuoksella, NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä. Joka kerralla orgaaninen kerros uutettiin takaisin DC:llä. Yhdistetyt orgaaniset liuokset kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös suodatettiin silikageelin lävitse EA-PE:ssä (1:3) ja eluaatti haihdutettiin kiteeksi, jotka kiteytettäessä uudelleen PE:stä antoivat otsikoidun yhdisteen (0,51 g), sp. $154-157^\circ$, $[\alpha]_D + 80,0^\circ$.

Valmistus 88

2 α ,3 α -epoksi-11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdiste XLVI (6,0 g) ja PTSA (3,21 g) liuotettiin DC:hen (300 ml) ja lisättiin m-klooriperbentsoehappoa (4,4 g). Tunnin kuluttua seosta käsiteltiin kuten valmistuksessa 87 (lukuunottamatta sitä että DM:ää käytettiin DC:n asemesta). Puhdistus CC:llä käyttäen EA-PE:tä antoi otsikoidun yhdisteen (4,49 g $[\alpha]_D + 9,5^\circ$).

Valmistus 89

2 α ,3 α -epoksi-11 α -N-isopropyyli-N-metyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdiste XLVII (300 mg) ja PTSA (154 mg) liuotettiin DC:hen (30 ml) ja lisättiin m-klooriperbentsoehappoa (210 mg). 30 minuutin kuluttua lisättiin vielä hapetusainetta (60 mg). 30 minuutin kuluttua seosta käsiteltiin kuten valmistuksessa 87. Puhdistaminen preparatiivisella TLC:llä (EA-PE) ja kiteyttämä 11 α uudelleen W-ET:stä antoi otsikoidun yhdisteen (114 mg), sp. 114-116 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +84,5^{\circ}$.

Valmistus 90

2 α ,3 α -epoksi-5 α -androstaani-11,17-dioni (XLVIII)

Seoksen, jossa oli yhdistettä XXVII (37,2 g), m-klooriperbentsoehappoa (30 g) ja CH:ta (600 ml), annettiin seistä 0,5 tuntia huoneenlämpötilassa ennen kuin jaettiin CH:n ja kyllästetyn NaHCO₃-vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Lisäämällä PE:tä ja sen jälkeen jäähdyttämällä yli yön saatiin kiteinen aine (27,5 g). Kiteyttämällä uudelleen EA-PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 166-167 $^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} + 126^{\circ}$.

Valmistus 91

2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-11,17-dioni (XLIX)

Liuosta, jossa oli yhdistettä XLVIII (5,0 g) absoluuttisessa ET:ssä (250 ml), käsiteltiin 8 pisaralla vaahtoavaa H₂SO₄ huoneenlämpötilassa. 45 minuutin kuluttua reaktioseosta käsiteltiin vesipitoisella NaHCO₃:lla ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Seokseen lisättiin vettä ja sen jälkeen jäähdytettiin yli yön. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiteyttämällä uudelleen W-ET:stä saatiin otsikoitu yhdiste (2,1 g), sp. 164-167 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} + 114^{\circ}$.

Valmistus 92

(Z)-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregn-17(20)-eeni-11-oni

Seosta, jossa oli yhdistettä XLIX (1,742 g), etyyli-tri-fenyyli fosfoniumjodidia (6,27 g), natriumhydridiä (360 mg) ja Na-kuivattua tetrahydrofuraania (100 ml), sekoitettiin ja paluujäähdytettiin typpi-atmosfäärissä. 4,5 tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin EA:n ja veden kesken. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin

vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin öljyksi (4,0 g).
CC (EA-PE 1:2) ja sen jälkeen preparatiivinen TLC (EA-PE 1:1 x 2)
ja kiteyttämisen EA-PE:stä antoi otsikoidun yhdisteen (110 mg),
sp. 172-178°, $[\alpha]_D + 25^\circ$.

Valmistus 93

11 α -amino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni (LIX)

Yhdiste XXXVIII (10 g) suspensioitiin veteen (38 ml) ja käsiteltiin väkevällä HCl:llä (12 ml). Liukenematon aine poistettiin suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä vettä. Tämä aine suspensioitiin uudelleen veteen (50 ml) ja käsiteltiin 2N-NaOH:lla pH-arvoon 9. Seosta sekoitettiin 0°:ssa 10 minuuttia ja kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 160-164°, $[\alpha]_D + 79,2^\circ$.

Valmistus 94

11 α -amino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni (LX)

Yhdiste XXXIX (2 g) liuotettiin ME:hen (20 ml) ja lisättiin 2N-HCl (20 ml). Reaktioseosta pidettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia, tehtiin emäksiseksi NaOH-jääliuoksella ja valkoinen aine otettiin talteen suodattamalla. Kiteytettäessä ME-W:stä saatiin otsikoitu yhdiste (1,13 g), sp. 128-130°.

Valmistus 95

2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -(4-metyylipent-2-yyliamino)-5 α -pregnaani-20-oni-isomeeri A

Yhdiste L (330 mg) liuotettiin ME:hen (20 ml) ja lisättiin 2N HCl (0,5 ml). 15 minuutin kuluttua 21°:ssa seos neutraloitiin 2N- Na_2CO_3 -liuoksella ja haihdutettiin pieneen tilavuuteen. Jäännös jaettiin EA:n ja bromin kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin vielä EA:lla ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin suolaliuoksella (2x), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin (130 mg). Puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä keitettynä 5 %:lla ME:llä EA:ssa, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste valkoisena vaahtona, $[\alpha]_D - 1^\circ$.

Valmistus 96

2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -(4-metyylipent-2-yyliamino)-5 α -pregnaani-20-oni-isomeeri B

Yhdistettä LI (322 mg) käsiteltiin kuten valmistuksessa 95, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (170 mg) valkoisena vaahtona, $[\alpha]_D + 2,1^\circ$ (c 0,36).

Valmistus 97

11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-17 β -karbaldehydi-oksiimi (LV)

Liuosta, jossa oli yhdistettä LII (250 mg) D:ssä (15 ml) ja vedessä (3 ml), käsiteltiin perjodihapolla (1 g) 30 minuuttia. Lisättiin NaOH-vesiliuosta (2N; 10 ml) ja vettä (200 ml) ja öljymäinen sakka uutettiin DE:hen. Uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jällelle jäi 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-17 β -karbaldehydi vaahtona (85 mg).

Aldehydi liuotettiin ET:hen (50 ml) ja lisättiin seosta, jossa oli $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (300 mg) ja NaOH-liuosta (2N; 5 ml) pH-arvoon 11 saakka. 15 minuutin kuluttua seos laimennettiin vedellä ja sakka uutettiin DE:hen. Uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin jällelle jäi vaahto, joka kiteytettiin PE-DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (130 mg) sp. 107,5-110°C, $[\alpha]_D^{25} + 4^\circ$.

Valmistus 98

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-17 β -karbaldehydi-oksiimi (LVI)

Yhdistettä XXI (650 mg) käsiteltiin kuten valmistuksessa 97 ja kiteytettiin heksaani-DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (380 mg), sp. 99-102°C, $[\alpha]_D^{25} + 12^\circ$.

Valmistus 99

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -androstaani-17 β -karbaldehydi (LIV)

Yhdiste LIII (1,3 g) liuotettiin D:hen (65 ml) ja lisättiin perjodihappoa (1,3 g) vedessä (6,5 ml). Reaktioseosta pidettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia, kaadettiin vesipitoiseen NaHCO_3 :n ja steroidi uutettiin EA:han. Näyte steroidista (300 mg) saatettiin preparatiiviseen paksulevy-kromatografiaan käyttäen EA-PT:tä 1:3. Eluoitaessa ME:llä saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (150 mg), $[\alpha]_D^{25} + 24^\circ$ (c 0,5).

Valmistus 100

3 α -asetoksi-11 α -dimetyyliamino-5 β -androstaani-17 β -karbonitriili

50 %:sta vesipitoista KOH:ta (4 ml) lisättiin liuokseen, jossa

oli $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2 g) vedessä (4 ml) samalla jäähdyttäen. Tämä liuos lisättiin sitten yhdisteeseen LIV (860 mg) ET:ssä (32 ml) ja seosta pidettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia. Laimennettaessa vedellä ja uutettaessa EA:lla saatiin 17β -oksiimi (890 mg).

Tämä aine liuotettiin etikkahappoanhydridiin (20 ml) ja kuumennettiin paluujäähdyttäen 15 tuntia. Sen jälkeen kun oli laimennettu NaHCO_3 -jäävesiliuoksella sekoitettiin seosta vielä 30 minuuttia. Steroidi uutettiin EA:lla ja saatettiin preparatiiviseen TLC:hen käyttäen EA-PT:tä 1:3 liuottimena. Eluoitaessa ME:llä ja kiteytettäessä EA-ME:stä saatiin otsikoitu yhdiste (560 mg) sp. $148-152^\circ$.

Valmistus 101

3 α -asetoksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-5 α -androstaani-17 β -karbonitriili (LXX)

Yhdisteen LV (1,30 g) liuosta etikkahappoanhydridissä (20 ml) kuumennettiin paluujäähdyttäen 1 tunti. Seos kaadettiin kyllästettyyn NaHCO_3 -jääliuokseen (300 ml) ja sakka uutettiin DE:hen. Uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä EA-PE:ssä (1:5) ja kiteytettiin DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (300 mg), sp. $167-171^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D + 53^\circ$.

Valmistus 102

3 α -asetoksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 α -androstaani-17 β -karbonitriili (LXXI)

Yhdistettä LVI (500 mg) käsiteltiin kuten valmistuksessa 101 ja puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (380 mg), $[\alpha]_D + 57^\circ$.

Valmistus 103

11 α -N,N-dimetyyliamino-5 α -pregnaani-3,20-dioni (LVIII)

Kylmää liuosta, jossa oli yhdistettä LVII (181 mg) AC:ssä (10 ml), käsiteltiin pisaroittain Jones-reagenssilla (0,25 ml) (valmistettu CrO_3 :sta (66,7 g) vedessä ja väkevässä H_2SO_4 :ssä (53,3 ml)) laimennettuna 250 ml:aan vedellä. Reaktioseos jaettiin EA:n ja NaHCO_3 -vesiliuoksen kesken, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi (170 mg). Kiteytettäessä DE-PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste (158 mg) sp. $146-152^\circ$, $[\alpha]_D + 62,5^\circ$.

CrO_3

Valmistus 104

17,17-etyleenidioksi-2/ β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-11-oni (LXXVI)

Seosta, jossa oli yhdistettä XLIX (8,0 g), PTSA:ta (160 mg), etyleeniglykolia (13 ml); trietyyli-ortoformiaattia (8,3 ml) ja CH:ta (80 ml), pidettiin huoneenlämpötilassa yli yön ennen kuin jaettiin CH:n ja kyllästetyn NaHCO₃-liuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin (Na₂SO₄). Haihdutettaessa tämä liuos saatiin vaahto, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (AC-PE) ja kiteytettiin EA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (60 mg), sp. 142-145°, [α]_D + 18,2°.

Valmistus 105

17,17-etyleenidioksi-2/ β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-11-oni-17-oksiimi (LXXVII)

Seosta, jossa oli yhdistettä LXXVI (8,2 g), NH₂OH.HCl (15 g), 44 %:sta vesipitoista NaOH:ta (90 ml) ja ET:tä (500 ml), sekoitettiin ja paluujäähdytettiin 24 tuntia ennenkuin haihdutettiin noin tilavuuteen puoleen. Lisättäessä vettä ja sen jälkeen jäähdytettäessä yli yön saatiin sakka, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin (6,4 g). Kiteytettäessä EA-PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste sp. 136-140°, [α]_D + 41,1°.

Valmistus 106

11 Δ -amino-2/ β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-17-oni (LXXVIII)

= 11 onni, 17-oksiimi

Yhdistettä LXXVII (5,7 g) paluujäähdytetyssä PR:ssä (400 ml)

käsiteltiin pienillä palasilla Na-metallia (7,5 g) typpi-atmosfäärissä. Reaktioseos haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja jaettiin EA:n ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi. Tämä vaahto jaettiin 2N-HCl:n ja PE:n kesken. Hapan kerros tehtiin emäksiseksi 2N-NaOH:lla ja uutettiin EA:lla. EA-faasi pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi. Kiteytettäessä DE:llä saatiin otsikoitu yhdiste (2,43 g), sp. 144-148°, [α]_D + 61,5°.

Valmistus 107

11 Δ -dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-17-oni (LXXIX)

Liuosta, jossa oli yhdistettä LXXVIII (2,2 g), HCO₂H:ta (1,2 ml) ja HCHO:ta (12 ml), pidettiin noin 100°:ssa 3 minuuttia

106
105
104
103
102
101
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
89
88
87
86
85
84
83
82
81
80
79
78
77
76
75
74
73
72
71
70
69
68
67
66
65
64
63
62
61
60
59
58
57
56
55
54
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

ennen kuin kaadettiin kyllästettyyn NaHCO_3 -liuokseen. Sekoitettaessa voimakkaasti saatiin sakka, joka otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. CC(EA-PE) ja sen jälkeen PTLC (EA-PE) ja kiteyttäminen ET-W:sta antoi otsikoidun yhdisteen, sp. $65-68^\circ$, $[\alpha]_D +41,7^\circ$.

Valmistus 108

11~~L~~-aminotigogeniini

11~~L~~-oksotigogeniini-11-oksiimi (2,0 g) PR:ssä (140 ml) kuumennettiin paluujäähdyttäen ja lisättiin Na:ta (10 g). Kun Na oli reagoinut tislattiin PR pois ja tilavuus pysytettiin muuttumattomana lisäämällä vettä. Vesipitoiset nesteet uutettiin EA:lla ja uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin EA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (450 mg), sp. $180-182^\circ$, $[\alpha]_D -72,5^\circ$.

Valmistus 109

3 β ,26-diasetoksi-11~~L~~-N,N-dimetyyliamino-5~~L~~-furost-20(22)-eeni (LXXX)

11~~L~~-dimetyyliaminotigogeniinia (2,0 g) etikkahappoanhydridissä (6 ml) ja PY:ssä (3 ml) kuumennettiin höyryhauteella 30 minuuttia. Seos haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Se liuotettiin oktanonihappoon (10 ml) ja etikkahappoanhydridiin (1 ml) ja seos tislattiin typpiatmosfäärissä siihen saakka kunnes saavutettiin lämpötila 240° . Tätä lämpötilaa ylläpidettiin 2 tuntia ja sen jälkeen seoksen annettiin jäähtyä ja uutettiin EA:han. Uutteet pestiin laimealla NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä ja haihdutettiin, jolloin saatiin kumimainen aine. Se liuotettiin ME:hen (20 ml), käsiteltiin KOH:lla (2,0 g) ja kuumennettiin höyryhauteella 2 tuntia. Tuote saostettiin lisäämällä lämmintä vettä ja erotettiin suodattamalla. Se liuotettiin etikkahappoanhydridiin (6 ml) ja PY:hyn (3 ml) ja kuumennettiin höyryhauteella 30 minuuttia. Raakatuote erotettiin haihduttamalla ja puhdistettiin CC:llä ja kiteytettiin DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (500 mg), sp. $131-134^\circ$, $[\alpha]_D +4,2^\circ$.

Valmistus 110

3 β -etoksi-11~~L~~-N,N-dimetyyliamino-5~~L~~-pregn-16-eeni-20-oni (LXXXI)

Yhdistettä LXXX (2,0 g) etikkahapossa (21 ml) jäähdytettiin 10° :seen vesihauteella ja käsiteltiin CrO_3 :lla (800 mg) vedessä

asetoksi?
kyllä

(7 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia ja kaadettiin bentseeniin ja veteen. Bentseeniliuos erotettiin ja vesipitoiset nesteet uutettiin bentseenillä. Yhdistetyt bentseeniuutteet pestiin laimealla NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä, suodatettiin ja haihdu-
numerointi
harkittu
tavalla
 tettiin, jolloin saatiin raaka 3/ β -asetoksi-11 Δ -N,N-dimetyyli-
 amino-16/ β -~~(β -asetoksi-11 Δ -pentanoyylioksi)~~-5 Δ -pregnaani-20-oni
 (1,9 g) vaahtona.

Vaahtoa (1,9 g) etikkahapossa (5 ml), jossa oli jälkiä PY:stä, kuumennettiin paluujäähdyttämällä 30 minuuttia. Seoksen annettiin jäähtyä ja haihdutettiin öljyksi. Se liuotettiin EA:an, pestiin 5 %:lla NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä. EA-nesteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (250 mg), $[\alpha]_D^{+9,3^\circ}$.

Valmistus 111

11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3/ β -hydroksi-5 Δ -pregn-16-eeni-20-oni (LXXXII)

Yhdistettä LXXXI (6,0 g) D:ssä (100 ml) käsiteltiin KOH:lla (2,0 g) vedessä (20 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 72 tuntia. Liuos väkevöitiin haihduttamalla, laimennettiin vedellä ja uutettiin EA:lla. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin CC:llä ja kiteytettiin EA:sta, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (466 mg), sp. 135-140°, $[\alpha]_D^{+12,9^\circ}$.

Valmistus 112

11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregn-16-eeni-20-oni (LXXXIII)

Yhdistettä LXXXII (900 mg) THF:ssä (35 ml) käsiteltiin HCO_2H :llä (0,27 ml) ja trifenyylifosfiinilla (1,96 g) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin hitaasti dietyyliatsodikarboksylaattia (865 mg) THF:ssä (8 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla ja jäännös liuotettiin EA:han ja pestiin NaHCO_3 -liuoksella ja vedellä. EA-nesteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Se puhdistettiin CC:llä, jolloin saatiin raaka 3-formaatti. Se liuotettiin ME:hen (10 ml), käsiteltiin 60 %:sella HClO_4 :llä (2 pisaraa) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin haihduttamalla, laimennettiin 5 %:lla NaHCO_3 -liuoksella (10 ml) ja vedellä (20 ml) ja uutet-

tiin EA:lla. EA-uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (300 mg), $[\alpha]_D +16^\circ$.

Valmistus 113

11 α -N,N-dimetyyliaminotigogeniini

11 α -aminotigogeniinia (1,1 g) HCHO :ssa (25 ml) ja HCO_2H :ssa (0,25 ml) kuumennettiin noin 100° :ssa 15 minuuttia. Liuoksen annettiin jäähtyä, laimennettiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (50 ml) ja vedellä (150 ml). Saostunut tuote erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin ME-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (256 mg), sp. $103-105^\circ$, $[\alpha]_D -78,1^\circ$.

Valmistus 114

11 α -aminopregn-4-eeni-3,20-dioni (LXXXIV)

40 %:sta vesipitoista NaOH :ta (60 ml) ja sen jälkeen $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (15 g) lisättiin suspensioon, jossa oli 3,3; 20,20-bis-etyleenidioksipregn-5-eeni-11-onia (5,0 g) ET:ssä (200 ml). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 107 tuntia, sitten jäähdytettiin ja laimennettiin vedellä (2 litraa) samalla sekoittaen. Sakka (5,01 g) otettiin talteen, pestiin vedellä (2 litraa) ja kuivattiin tyhjössä 60° :ssa P_2O_5 :llä. PMR-spektri (CDCl_3) osoitti aineen sisältävän 3,3; 20,20-bisetyleenidioksipregn-5-eeni-11-oni-11-oksiimia.

Na :ta (4,5 g) lisättiin annoksittain 30 minuutin aikana oksiimin (4,50 g) sekoitettuun paluujäähdytettyyn liuokseen PR:ssä (225 ml). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 2 tuntia ja sen jälkeen lisättiin varovaisesti ME:tä (10 ml). Alkoholi-liuottimet poistettiin tislaamalla samalla kun lisättiin vettä (225 ml) tilavuuden ylläpitämiseksi. Saatu vesipitoinen suspensio jäähdytettiin ja uutettiin EA:lla ja uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Se jaettiin 2N-HCl:n ja EA:n kesken. Vesipitoinen osa pestiin EA:lla, sen jälkeen peitettiin EA:lla, tehtiin emäksiseksi 0,88 ammoniakki-liuoksella ja kerrokset erotettiin. Vesipitoinen kerros uutettiin EA:lla, sen jälkeen yhdistetyt uutteet pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Se kiteytettiin EA-PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (1,12 g), sp. $146-148^\circ$, $[\alpha]_D +180^\circ$.

Valmistus 115

11 α -dimetyyliaminopregn-4-eeni-3,20-dioni (LXXXV)

HCO₂H:ta (0,29 ml) lisättiin suspensioon, jossa oli yhdistettä LXXXIV (1,00 g) HCHO:ssa (8 ml), ja seosta kuumennettiin noin 100°:ssa 15 minuuttia, sen jälkeen jäähdytettiin ja jaettiin 5 %:sen vesipitoisen NaHCO₃:n ja EA:n kesken. Orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin AN:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (0,67 g), sp. 159-162°, $[\alpha]_D +174^\circ$.

Esimerkki 1

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdisteen XXXVIII (500 mg) liuosta metyylijodidissa (5 ml) sekoitettiin K₂CO₃:n (1,5 g) kanssa 2 tuntia. Seos jaettiin DE:n ja veden kesken ja orgaaninen faasi uutettiin 2N HCl:llä. Yhdistetyt utteet pestiin DE:llä ja tehtiin emäksiseksi 6N NaOH:lla. Öljymäinen sakka uutettiin DE:en ja uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä (1:3) ja kiteytettiin PE-DE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (180 mg), sp. 139-143°C, $[\alpha]_D + 84^\circ$.

Esimerkki 2

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdistettä XXXVIII (10 g) sekoitettiin HCHO-liuoksen (120 ml) ja muurahaishapon (4,3 ml) seoksessa huoneenlämpötilassa 6 1/2 tuntia.

DM:ää (40 ml) lisättiin seokseen, joka säädettiin pH-arvoon 11 käyttäen NaOH-liuosta. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä ja uutettiin ensinnä väkevöidyllä H₂SO₄-liuoksella (4,0 ml) vedessä (70 ml) ja sen jälkeen vedellä. Happamet utteet yhdistettiin ja säädettiin pH-arvoon 11 käyttäen NaOH-liuosta ja uutettiin uudelleen DM:llä. Orgaaniset utteet pestiin vedellä ja haihdutettiin vähennetyssä paineessa kiinteäksi aineeksi, joka puhdistettiin suodamalla silikageelin lävitse DM-MA:ssä (9:1) ja kiteyttämällä AC-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (6,43 g), $[\alpha]_D + 84,1^\circ$, sp. 123-131°.

Esimerkki 3

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (500 mg) liuotettiin osittain HCHO:hon (10 ml) ja muurahaishappoon (0,2 ml) ja reaktioseosta kuumennettiin noin 100 $^{\circ}$:ssa typpi-atmosfäärissä 5 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin NaHCO₃-liuokseen ja steroidi uutettiin EA:han ja uute pestiin vedellä. Orgaaninen kerros uutettiin 2N-HCl:llä ja uute tehtiin emäksiseksi NaOH-liuoksella ja uutettiin EA:lla. Poistettaessa liuotin uutteesta jäi jällelle vaahto, joka liuotettiin pieneen määrään CH:ta ja lisättiin silikakolonniin PT:ssä. Eluoimalla EA-PE:llä (1:1) ja poistamalla liuotin eluaatista saatiin otsikoitu yhdiste valkoisena vaahtona (370 mg), $(\alpha)_D + 83^{\circ}$ (C, 1,5).

Esimerkki 4

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (2,8 g) liuotettiin metyyliijodidiin (30 ml) ja lisättiin K₂CO₃:a (3 g). Reaktioseosta sekoitettiin 17 tuntia, metyyliijodidi haihdutettiin pois ja kiinteä jäännös jaettiin EA:n ja veden kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin pieneen tilavuuteen CH:ta ja lisättiin kolonniin, jossa oli emäksistä aluminiumoksidia (60 g) PT:ssä. Kolonni pestiin EA:lla ja eluantti haihdutettiin vaahdoksi.

Vaahto liuotettiin ME:hen (20 ml) ja lisättiin 2N-HCl (5 ml) ja liuoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa 15 minuuttia ja kaadettiin NaHCO₃-jääliuokseen. Kiinteä aine suodatettiin ja puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä käyttäen liuottimena AC-PT:tä (1:3). Eluoitaessa EA:lla saatiin otsikoitu yhdiste (800 mg), $(\alpha)_D + 85^{\circ}$.

Esimerkki 5

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdistettä XXXIX (200 mg) sekoitettiin huoneenlämpötilassa HCHO:n (4 ml) ja muurahaishapon (0,08 ml) kanssa 23 tuntia. Liuos kaadettiin 2N-HCl:ään (20 ml) ja pidettiin huoneenlämpötilassa vielä 15 minuuttia. Laimennettaessa NaHCO₃-vesiliuoksella ja uutettaessa EA:lla saatiin otsikoitu yhdiste, joka TLC:n ja kaasufaasikromatografian mukaan oli yhdenmukainen esimerkin 3 tuotteen kanssa.

Esimerkit 6-23

Taulukossa 4 on esitetty yhteenvetona seuraavien yhdisteiden valmistus vastaavasta 11 α -amino-20-ketaalista:

6. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
7. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-6 β -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni,
8. 11 α -N,N-dimetyyliamino-21,21-etyleeni-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
9. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-21-metyyli-5 α -pregnaani-20-oni,
10. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-21-metoksi-5 α -pregnaani-20-oni,
11. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 α -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni,
12. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-3 β -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni,
13. 3 α -hydroksi-11 α -morfolino-5 β -pregnaani-20-oni,
14. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -metoksi-5 α -pregnaani-20-oni,
15. 11 α -N,N-dipropyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
16. 3 α -hydroksi-11 α -morfolino-5 α -pregnaani-20-oni,
17. 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-2 β -metyyli-5 α -pregnaani-20-oni,
18. 2 β -butoksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
19. 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -morfolino-5 α -pregnaani-20-oni,
20. 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -pyrrolidino-5 α -pregnaani-20-oni,
21. 11 α -atsetidino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
22. 11 α -N,N-diallyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
23. 11 α -N,N-dietyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni.

Seuraavia valmistusmenetelmiä käytettiin:

A. 11 α -amiinia kuumennettiin 100 $^{\circ}$:ssa muurahaishapon kanssa vesipitoisessa HCHO:ssa, seos jäädytettiin ja jaettiin EA:n ja 5 %:sen NaHCO₃-vesiliuoksen kesken. EA-uute uutettiin 2N-HCl:llä ja vesipitoinen uute tehtiin emäksiseksi 40 %:lla NaOH-liuoksella,

uutettiin takaisin EA:lla, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin.

B. 11~~4~~amiinia sekoitettiin huoneenlämpötilassa (mikäli toisin ei ole ilmoitettu) alkyylihalogenidin ja K_2CO_3 :n kanssa. Reaktioseosta käsiteltiin sen jälkeen edelleen jollain seuraavista menetelmistä:

(i) K_2CO_3 suodatettiin pois ja alkyylihalogenidi poistettiin vähennetyssä paineessa. Seos jaettiin EA:n ja veden kesken ja orgaaninen faasi uutettiin 2N-HCl:llä. Vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi NaOH-vesiliuoksella ja uutettiin EA:lla. EA-kerros pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

(ii) Seos jaettiin (a) DE:n tai (b) CH:n ja veden kesken ja orgaaninen faasi uutettiin 2N-HCl:llä. Hapan faasi tehtiin emäksiseksi NaOH-vesiliuoksella ja uutettiin takaisin DE:llä. Uutteet pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.

(iii) Käsiteltiin siten kuin valmistuksessa 72 on kuvattu.

(iv) Seos laimennettiin DE:llä ja vedellä ja orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin.

Jollakin näistä menetelmistä saatu aine puhdistettiin CC ja/tai preparatiivisella TLC:llä ja/tai kiteyttämällä.

Taulukko 4

Esim.	Lähtöaine		Alkylöimisaine		Reaktio- aika	Saanto (g)	Kromatogra- fia	Kiteytysliuotin	Sp. (°C)	[α] _D	Menetelmä
	Valmistus No.	Paino g		Määrä							
6	53	2	HCHO/ HCO ₂ H	40ml/ 0,8ml	10 min.	1,51	CC EA	EA-PE	123-124	+79°	A
7	60	0,6	HCHO/ HCO ₂ H	12ml/ 0,24ml	10 min.	0,33	CC EA	EA-PE	122-123	+57,4	A
8	57	0,54	HCHO/ HCO ₂ H	11ml/ 0,21ml	10 min.	0,38	CC EA	-	-	+125,5°	A
9	58	0,6	HCHO/ HCO ₂ H	12ml/ 0,24ml	10 min.	0,33	CC EA TLC EA-PE	-	-	+68,9°	A
10	59	0,7	HCHO/ HCO ₂ H	14ml/ 0,28ml	10 min.	0,3	CC EA	-	-	+80,5°	A
11	62	1,7	MeI/ K ₂ CO ₃	10ml/ 4,5g	7 tuntia	0,83	CC NE	DE-PE	133-136	+87,9°	B (i)
12	61	2,1	MeI/ K ₂ CO ₃	38ml/ 6,3g	4 tuntia	0,63	CC NE	EA-PE	161-171	+82,5°	B (i)

Taulukko 4 (jatkoa)

Esim.	Lähtöaine		Alkylloimisaine		Reaktio- aika	Saanto (g)	Kromato- grafia	Kiteytysliuotin	Sp. (°C)	[α] _D	Menetelmä
	Valmistus N:o	Paino (g)		Määrä							
13	51	1.5	(ClC ₂ H ₄) ₂ O/ K ₂ CO ₃	9ml/ 0.9g	Paluujääh- dytys 4 tuntia	0.23	CC EA-PT EA	AC-W	191-194	+53°	B (i)
14	54	1.5	MeI/ K ₂ CO ₃	20ml/ 3g	3 tuntia	0.8	CC EA	DE-PE	154-157	+87.3°	B (ii) (a)
15	63	1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ I/ K ₂ CO ₃	10ml/ 3g	Paluujääh- jäähdytys 40 min.	0.25	CC ME TLC AC-PE	ME-W	80-85	+62.5°	B (ii) (a)
16	63	1	(ClC ₂ H ₄) ₂ O/ K ₂ CO ₃	4ml/ 0.6g	140° 2 tuntia	0.45	TLC	-	-	+60°	B (ii) (b)
17	52	1.5	MeI/ K ₂ CO ₃	80ml/ 4g	5 tuntia	0.6	CC AC-DM TLC AC-PE	DE-PE	121-123	+100°	B (ii) (a)
18	53	3	MeI/ K ₂ CO ₃	20ml/ 5g	5 tuntia	0.61	CC CH TLC AC-PE	-	-	+58°	B (ii) (a)

Taulukko 4 (jatkoa)

Esim.	Lähtöaine		Alkyloimisaine		Reaktio- aika	Saanto (g)	Kromatogra- fia	Kiteytysliuotin	Sp. (°C)	[α] _D	Menetelmä
	Valmistus N:o	Paino (g)		Määrä							
19	50	0.5	(C ₁₂ H ₄) ₂ O/ K ₂ CO ₃	3ml/ 0.3g	140° 2 tuntia	0.13	TLC EA	-	-	+29.8°	B (iii)
20 (2)	50	0.5	I(CH ₂) ₄ I/ K ₂ CO ₃	4ml/ 1g	Paluujääh- dytys 18 tuntia	0.13	CC EA-PE TLC EA-PE	-	-	(3)	B (iii)
21 (2)	50	0.5	Br(CH ₂) ₃ Br/ K ₂ CO ₃ /NaI	4ml/ 1g/ 0.2g	Paluujääh- dytys 17 1/2 t.	0.17	TLC EA-PE	-	-	+32° (± 0.6)	B (iii)
22 (2)	50	0.75	CH ₂ =CHCH ₂ Br/ K ₂ CO ₃	2ml/ 1g	80° 3 tuntia	0.25	TLC EA-PE	-	-	+30°	B (iii)
23 ¹	63	0.7	EtI/ K ₂ CO ₃	4ml/ 0.7 g	3 päivää RT:ssä, 6 tuntia paluujääh- dytystä- en	0.4	TLC EA-PE	-	-	+47°	B (iv)

(1) DM (30 ml) käytetty liuottimena:

(2) ET (10 ml) käytetty liuottimena

(3) δ arvot (CDCl₃): 6,14 (s, 3β-H), 6,2-6,4 (M, 2β-H ja -OCH₂CH₃), 7,0 (kaksoisnauhojen kolmoisnauhoja, J H ja 3 H₂, 11β-H), 7,2-7,7 (M, -CH₂-N-CH₂-), 7,90 (S, 21-CH₃), 8,85 (t, J 7H₂, -OCH₂CH₃), 8,99 (S, 10-CH₃) ja 9,37 (S, 13-CH₃).

Esimerkki 24

11 β -dietyyliamino-3 β -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (0,5 g) liuotettiin ET:hen (25 ml) ja lisättiin asetaldehydiä (5 ml) ja NaBH₃CN:ää (250 mg). Reaktioseosta pidettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia ja sen jälkeen tehtiin happameksi 2N-HCl:llä. 15 minuutin kuluttua liuos tehtiin emäksiseksi KOH:lla ja uutettiin EA:lla. Kiteytettäessä ME-W:stä saatiin otsikoitu yhdiste (354 mg), sp. 123-125°, $[\alpha]_D + 36^\circ$.

Esimerkki 25

11 β -dietyyliamino-3 β -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (50 mg) liuotettiin ET:hen (2,5 ml) ja lisättiin asetaldehydiä (0,25 ml) ja NaBH₄:ää (25 mg). Reaktioseosta pidettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja sen jälkeen käsiteltiin esimerkissä 24 kuvatulla tavalla otsikoidun yhdisteen saamiseksi, joka kaasukromatografian mukaan oli identtinen esimerkin 24 mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 26

2 β -etoksi-3 β -hydroksi-11 β -piperidino-5 β -pregaani-20-oni

Yhdiste XXXVIII (0,5 g) sekoitettiin 25 %:sen glutaaridialdehydi-vesiliuoksen (2 ml) kanssa ET:ssä (10 ml) huoneen lämpötilassa ja lisättiin NaBH₃CN:ää (250 mg) ja etikkahappoa (0,1 ml). 6 tunnin kuluttua seosta käsiteltiin kuten valmistuksessa 73 ja puhdistettiin CC:llä ja TLC:llä otsikoidun yhdisteen saamiseksi (211 mg) vaahtona $[\alpha]_D + 35,2^\circ$.

Esimerkki 27

3 β -hydroksi-11 β -piperidino-5 β -pregaani-20-oni

Yhdiste XXXIX (1 g) sekoitettiin NaBH₃CN:n (500 mg) ja glutaari-dialdehydin 25 %:sen vesiliuoksen (5 ml) kanssa ET:ssä (10 ml) huoneenlämpötilassa ja lisättiin etikkahappoa (0,2 ml). 3 tunnin kuluttua seos jaettiin EA:n ja NaHCO₃-liuoksen kesken. Orgaaninen liuos pestiin 2N-HCl:llä ja yhdistetyt happamet uutettiin EA:lla, tehtiin emäksiseksi 50 %:lla Na/H-liuoksella, uutettiin EA:lla, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vaahtoksi.

Tämä aine puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä ja eluointiin ME:llä, joka sisälsi noin 1 % vettä, ja liuos haihdutettiin. Tuote liuotettiin DE:hen, suodatettiin ja haihdutettiin otsikoidun yhdisteen saamiseksi (318 mg), $[\alpha]_D + 58,5^\circ$.

Esimerkki 28

11 α -N,N-dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregaani-20-oni

(a) Yhdiste LIX (200 mg) kuumennettiin noin 100 $^{\circ}$:ssa HCHO:n (4 ml) ja muurahaishapon (0,08 ml) kanssa 10 minuuttia. Sitten reaktioseos kaadettiin NaHCO₃-liuokseen ja steroidi uutettiin EA:lla. Preparatiivinen TLC käyttäen AC-PT:tä (3:7) ja kiteyttäminen DE-PT:st antoi otsikoidun yhdisteen (50 mg), sp. 140-143 $^{\circ}$.

(b) Yhdiste LIX (250 mg) liuotettiin 37 %:seen HCHO:hon (0,5 ml). Lisättiin 10 %:sta palladiumia hiilellä (250 mg) ja liuos hydrattiin 17 tunnin aikana. Katalyytti poistettiin suodattamalla piimaan lävitse ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Preparatiivinen TLC käyttäen CH-MA-Me:tä (49:49:2) ja sen jälkeen suoritettu kiteyttäminen AC-W:stä antoi otsikoidun yhdisteen (100 mg), sp. 129-134 $^{\circ}$.

(c) Yhdiste LIX (100 mg) liuotettiin EA:han (10 ml) ja HCHO:hon (0,2 ml). Lisättiin tris(trifenyylifosfiini)kloori-rodiumia (50 mg) ja liuos hydrattiin 17 tunnin aikana. Sen jälkeen se pestiin vedellä ja orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin. Kromatografia paksu-levyllä käyttäen MA-PT-ME:tä (33:65:2) liuottimena antoi otsikoidun yhdisteen (30 mg), joka oli identtinen TLC:n ja kaasufaasi-kromatografian mukaan kohdan (a) mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 29

11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5/ β -pregnaani-20-oni
(LXXIII)

(a) Yhdiste LX (50 mg) sekoitettiin huoneenlämpötilassa HCHO:n (1 ml) ja muurahaishapon (0,02 ml) kanssa 23 tuntia, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste, joka oli TLC:n mukaan sama kuin esimerkin 3 mukainen tuote.

(b) Yhdiste LX (50 mg) liuotettiin EA:han (10 ml) ja para-formaldehydiin (100 mg) ja lisättiin 10 %:sta platinaa hiilellä (50 mg). Reaktioseosta sekoitettiin 17 tuntia vetyatmosfäärissä otsikoidun yhdisteen saamiseksi, joka oli identtinen TLC:n mukaan esimerkin 3 mukaisen tuotteen kanssa.

(c) Yhdiste LX (100 mg) liuotettiin EA:han (10 ml) ja HCHO:hon (1 ml) ja lisättiin 10 % Pd/C (100 mg). Reaktioseos hydrattiin 17 tunnin aikana ja katalyytti poistettiin suodattamalla piimaan lävitse. Liuos pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (110 mg), joka

vastasi TLC:n ja pmr-spektroskopian mukaan esimerkin 3 mukaista tuotetta.

(d) HCHO:n liuos EA:ssa (20 ml; valmistettu kuumentamalla paraformaldehydiä 200^o:ssa ja antamalla HCHO:n kuplia EA:han 5 minuutin ajan) lisättiin yhdisteeseen LX (100 mg) ja 10 %:seen Pd/C (100 mg) EA:ssa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin veden kanssa 30 minuuttia otsikoidun yhdisteen saamiseksi, joka oli identtinen TLC:n mukaan esimerkin 3 mukaisen tuotteen kanssa.

Esimerkki 30

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-21-metyyli-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdistettä LXII (1,00 g) kuumennettiin 10 minuuttia noin 100^o:ssa seoksessa, jossa oli HCHO-liuosta (20 ml) ja muurahaishappoa (0,4 ml). Jäähdytetty reaktioseos laimennettiin 5 %:lla NaHCO₃-liuoksella (50 ml) ja uutettiin EA:lla. Orgaaniset uutteen uutettiin 2N-HCl:llä, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 11 käyttäen 40 %:sta NaOH-liuosta ja uutettiin uudelleen DM:llä. Uute kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin CC:llä käyttäen EA:ta eluanttina, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (828 mg), $[\alpha]_D + 72^{\circ}$.

Esimerkki 31

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-D-homo-5 α -pregaani-20-oni

Yhdisteen LXIII (656 mg) suspensiota HCHO:ssa (5 ml) käsiteltiin muurahaishapolla (0,21 mg) ja seosta kuumennettiin noin 100^o:ssa 5 minuuttia. Jäähdytetty liuos jaettiin EA:n ja 2N Na₂CO₃:n kesken. Orgaaninen osa pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin vaahdoksi (704 mg). Tämä puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (ME) ja kiteytettiin ME:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste sp. 116-118^o, $[\alpha]_D + 41,5^{\circ}$.

Esimerkki 32

11 α -dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-D-homo-5 α -pregaani-20-oni

Muurahaishappoa (0,29 ml) lisättiin yhdisteen LXIV (1 g) suspensioon HCHO:ssa. Seosta kuumennettiin höyryhauteella 20 minuuttia, jäähdytettiin ja jaettiin EA:n ja 5 %:sen NaHCO₃-vesiliuoksen kesken. Orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin prepa-

ratiivisella TLC:llä (ME), ja kiteytettiin AN:sta, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (469 mg), sp. 132,5-133,5°, $[\alpha]_D +46,8^\circ$.

Esimerkki 33

(Z)-11 Δ -dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 Δ -oli

Yhdisteen LXV (1,8 g), HCHO:n (12 ml) ja muurahaishapon (1,2 ml) seosta pidettiin noin 100°:ssa 5 minuuttia ennen kaatamista NaHCO₃-vesiliuokseen. Saostunut aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja liuotettiin EA:han. Haihdutettaessa saatiin vaahto, joka suodatettiin silikan lävitse EA-PE:ssä (1:1). Kiteytämällä uudelleen ME-W:stä saatiin otsikoitu yhdiste, sp. 63-78°, $[\alpha]_D - 2^\circ$.

Esimerkki 34

(Z)-11 Δ -dimetyyliamino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 Δ -oli

Yhdisteen XLI (550 mg) suspensiota HCHO:ssa (4 ml) käsiteltiin muurahaishapolla (0,3 ml) ja seosta sekoitettiin siihen saakka kunnes steroidi oli liuennut. Liuosta kuumennettiin noin 100°:ssa 10 minuuttia, jäähdytettiin ja laimennettiin ylimäärällä NaOH-liuosta. Saostunut aine uutettiin EA:han, uute pestiin vedellä ja sitten 2N HCl:llä. Happouute pestiin EA:lla, tehtiin emäksiseksi NaOH:lla ja uutettiin uudelleen EA:lla. Haihdutettaessa pesty orgaaninen uute saatiin kiteinen aine, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (5 % ME-CH) ja kiteytettiin ME-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (309 mg), sp. 59-61°, $[\alpha]_D - 8,1^\circ$.

Esimerkki 35

(Z)-11 Δ -dietyyliamino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 Δ -oli

Yhdisteen XLI (608 mg) liuosta ET:ssä (20 ml) käsiteltiin etikkahapolla (0,1 ml) ja NaBH₃CN:llä (231 mg). Seosta pidettiin huoneenlämpötilassa 27 minuuttia ja sitten lisättiin asetaldehydiä (3 ml). 15 minuutin kuluttua seosta käsiteltiin esimerkissä 24 kuvatulla tavalla ja puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA) ja kiteytettiin AN-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (333 mg), sp. 89-90°, $[\alpha]_D -38,1^\circ$.

Esimerkki 36

(Z)-11 Δ -piperidino-5 Δ -pregn-17(20)-eeni-3 Δ -oli

Yhdisteen XLI (795 mg) liuosta IMS:ssä (10 ml) käsiteltiin NaBH₃CN:llä (395 mg), 25 %:lla vesipitoisella glutaari-dialdehydillä (2 ml) ja etikkahapolla (0,1 ml). Seosta pidettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti ja käsiteltiin siten kuten esimerkissä 24. Puhdistettaessa preparatiivisella TLC:llä käyttäen 10 %:ssa ME-EA:ta saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (410 mg), (Δ)_D -15,3°.

Esimerkki 37

11 Δ -dimetyyliamino-5 Δ -pregn-20-eeni-3 Δ -oli

11 Δ -amino-5 Δ -pregn-20-eeni-3 Δ -olia (650 mg) metyylijodidissa (15 ml) sekoitettiin K₂CO₃:n kanssa 6 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin vähennetyssä paineessa ja jäännös jaettiin EA:n ja veden kesken. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja sitten uutettiin laimealla HCl:llä. Hapan ^{uute} pestiin EA:lla, tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniakiliuoksella ja uutettiin EA:lla. Orgaaninen uute pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA-PE 1:1) otsikoidun yhdisteen saamiseksi kiteisenä aineena (270 mg), sp. 131-133°.

Esimerkit 38-46

Taulukossa 5 on esitetty yhteenvetona 11 Δ -N,N-disubstituoitujen amiinien valmistus vastaavista 11 Δ -N-mono-substituoiduista amiineista seuraavalla menetelmällä:

Amiini liuotettiin HCHO-liuokseen, joka sisälsi muurahais-happoa, ja seosta kuumennettiin noin 100°:ssa.

Sen jälkeen seosta käsiteltiin jollain seuraavista menetelmistä:

A. Seos jaettiin EA:n ja vesipitoisen NaHCO₃:n kesken ja EA-uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin.

B. Seos laimennettiin vedellä ja uutettiin EA:ssa. Vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi NaOH:lla, uutettiin EA:lla ja haihdutettiin. Alkuperäiset EA-pesuliuokset pestiin NaOH:lla ja vedellä ja haihdutettiin. Jäännökset yhdistettiin.

C. Seos neutraloitiin NaOH:lla ja uutettiin EA:lla. Pesty uute haihdutettiin.

D. Seos laimennettiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella ja sakka otettiin talteen.

Jollain seuraavista menetelmistä saatu aine puhdistettiin CC:llä tai preparatiivisella TLC:llä ja/tai kiteyttämällä. Seuraavat yhdisteet valmistettiin:

38. 11 α -N-sykloheksyyli-N-metyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
39. 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -(N-metyyli-N-4-metyylipent-2-yyliamino)-5 α -pregnaani-20-oni, isomeeri A
40. 2 β -etoksi-3 α -hydroksi-11 α -(N-metyyli-N-4-metyylipent-2-yyliamino)-5 α -pregnaani-20-oni, isomeeri B,
41. 11 α -N-bentsyyli-N-metyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni
42. 11 α -N-allyyli-N-metyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni,
43. (Z)-11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-5 α -pregn-17(20)-eeni-3 α -oli,
44. (Z)-11 α -N-isopropyyli-N-metyyliamino-5 α -pregn-17(20)-eeni-3 α -oli,
45. 11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni,
46. 3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyliamino-5 β -pregnaani-20-oni.

Taulukko 5

Esim.	Lähtöaine		HCHO (ml)	HCO ₂ H (ml)	Reaktio- aika (min.)	Saanto (mg)	Kromatogra- fia	Kiteytysliuotin	Sp. (°C)	[α] _D	Menetelmä
	Valmistus n:o	Paino (g)									
38	74	1	3.8	0.49	5	819	CC EA-PE	ET-W	63-70	+34.4°	A
39	95	0.67	2.5	0.32	5	624	CC EA-PE	-	-	+51.5°	A
40	96	0.27	1	0.13	5	187	CC EA-PE	-	-	+84.0° (c. 0.44)	A
41	75	0.47	1.9	0.25	5	100	TLC EA-PE	DE	-	+57.5° (c. 0.33)	A
42	72	0.26	1	0.12	5	170	TLC EA-PE	-	-	+60.0°	A
43	78	0.22	4	0.3	12	137	TLC ME-EA	AN-W	104-107	-2°	B
44	79	0.42	4	0.3	10	313	-	ET-W AN-W	128-130	+ 0°	C
45	68	0.60	15	0.15	10	328	TLC EA-PT	-	-	+81°	D
46	77	0.4	10	0.1	5	270	TLC EA-NE	-	-	+79°	D

Esimerkki 47

3 α -hydroksi-11 α -N-metyyli-N-propyyliamino-5 α -pregnaani-20-oni
Yhdisteen LXVI (380 mg) liuos metyylijodidissa (10 ml) sekoitettiin K_2CO_3 :n (1 g) kanssa 4 tuntia. Seos laimennettiin ED:llä ja W:llä ja orgaaninen faasi uutettiin 2N-HCl:ään. Uute tehtiin emäksiseksi 6N-NaOH:lla ja öljymäinen sakka uutettiin DE:hen. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä ja kiteytettiin PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (210 mg), sp. 149-152°C, $[\alpha]_D +90^\circ$.

Esimerkki 48

11 α -N-butyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni
Yhdisteen LXVII (1 g) liuosta metyylijodidissa (40 ml) sekoitettiin K_2CO_3 :n (3 g) kanssa 3 tuntia. Käsiteltiin edelleen kuten esimerkissä 47 ja puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä (1:3), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (680 mg), $[\alpha]_D +83^\circ$.

Esimerkki 49

11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni
Yhdisteen LXVIII (370 mg) liuos metyylijodidissa (2 ml) ja DM:ssä (40 ml) sekoitettiin K_2CO_3 :n (1 g) kanssa 3 tuntia. Lisättiin ED:tä ja vettä ja orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä (1:3), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (350 mg) vaahtona, $[\alpha]_D +83,7^\circ$.

Esimerkki 50

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdistettä LXIX (560 mg) sekoitettiin booritrifluoridieteraatin (0,5 ml) kanssa ET:ssä (25 ml) 20°C:ssa 4 päivää. Seos väkevöitiin haihduttamalla ja jaettiin EA:n ja 2N- Na_2SO_4 -liuoksen kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin vielä EA:lla ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin öljyksi. Tämä öljy puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä ja kiteytettiin uudelleen PE:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (46 mg), sp. 131-137,5°C, $[\alpha]_D +83,3$.

Esimerkki 51

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

60 %:sta vesipitoista perkloorihappoa (2 ml) lisättiin yhdisteen LXIX (1 g) sekoitettuun liuokseen ET:ssä (100 ml) 20 $^{\circ}$:ssa. 2 tunnin kuluttua Na₂CO₃-liuos lisättiin seoksen pH:n nostamiseksi arvoon 9 ja pääosa ET:sta haihdutettiin. Jäännös jaettiin EA:n ja W:n kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin vielä EA:lla ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä ja kiteytettiin uudelleen ET-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (504 mg), sp. 119-123 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{+83}$.

Esimerkit 52-70

Taulukossa 6 on esitetty yhteenvetona 2 β -substituoitu-11 α -di-substituoitujen amiinien valmistus vastaavasta 2 α ,3 α -epoksidista seuraavalla menetelmällä:

2 α ,3 α -epoksidia käsiteltiin tarkoituksenmukaisella ²alkoholilla tai hapolla katalyytin läsnäollessa (tarvittaessa) huoneen lämpötilassa (tai 100 $^{\circ}$:ssa 2 β -asetoksi-yhdisteiden yhteydessä) osoitettu aika. Seos laimennettiin Na₂SO₃-vesiliuoksella (tai NaOH-vesiliuoksella 2 β -fluori-yhdisteiden yhteydessä) ja käsiteltiin edelleen jollain seuraavista menetelmistä:

A. Seos uutettiin EA:lla ja uute pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin.

B. Saostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, pestiin ja kuivattiin.

C. Alkoholi haihdutettiin ja vesipitoinen jäännös uutettiin kuten kohdassa A edellä.

Näistä menetelmistä saatu aine puhdistettiin edelleen CC:llä ja/tai preparatiivisella TLC:llä ja/tai kiteyttämällä.

Valmistettiin 3 α -hydroksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-5 α -pregnaani-20-onin seuraavat 2 β -substituoidut johdannaiset (esimerkkien numerot suluissa):

- 2 β -fluori (66), -kloori (61), -bromi (65),
- tiosyanato (64), -asetoksi (69), -propoksi (54)
- bentsyylioksi (59), -kloorietoksi (60), ja -isopropoksi

(52); ja 11 α -N-etyyli-N-metyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-onin 2 β -substituoidut johdannaiset:

2 β -fluori (68), -kloori (62), -metoksi (55),
-etoksi (53) ja -asetoksi (70);

ja 3 α -hydroksi-11 α -N-iso-propyyli-N-metyyli-5 α -pregnaani-20-onin 2 β -substituoidut johdannaiset:

2 β -fluori (67), -kloori (63), -metoksi (56),
-etoksi (57) ja -asetoksi (58).

HClO₄ käytettiin 60 %:sena vesiliuoksena.

Taulukko 6

Esimerkki	Lähtöaine		Happo tai alkoholi		Katalyytti		Reaktio- aika	Saan- to (mg)	Kromato- grafia	Kiteytysliuo- tin	Sp. (°C)	[α] _D	Käsitte- lyme- netelmä
	Valmistus	Paino (mg)		Tilav. (ml)		Tilav. (ml)							
52	87	750	Propaani-2- oli	15	H ₂ SO ₄	0.12	4 tuntia	143	CC EA-PE TLC	-	-	+52° (c0.5)	A
53	88	500	ET	50	HClO ₄	1	3 1/4 tuntia	236	TLC EA-PE	-	-	+82°	A
54	87	750	PR	100	HClO ₄	1.5	1 tuntia	452	TLC EA-PE	-	-	+73.8°	C
55	88	500	NE	50	HClO ₄	1	37 min	349	TLC EA-PE	-	-	+80.5°	C
56	89	300	NE	30	HClO ₄	0.66	25 min	233	TLC EA-PE	-	-	+79°	C
57	89	400	ET	30	HClO ₄	0.5	1 tuntia	178	TLC EA-PE	-	-	+75°	C
58	89	300	Etikkahappo	3	-	-	3 tuntia	173	TLC EA-PE	-	-	+78.5°	A
59	87	424	Bentsyyli- alkoholi	5	HClO ₄	0.8	45 min	141	TLC EA	-	-	+67°	A (f)
60	87	388	2-kloori- etanoli	10	HClO ₄	0.8	40 min	202	TLC EA	-	-	+63°	A
61	87	300	Väk. HCl	2.4	-	-	15 min	101	-	PE	135- 149	+86.8°	B

Taulukko 6 (jatkoa)

Esimerkki	Lähtöaine		Happo tai alkoholi		Katalyytti		Reaktio- aika	Saan- to (mg)	Kromato- grafia	Kiteytysliuo- tin	Sp. (OC)	[α] _D	Käsitte- lyne- netelmä
	Valmistus	Paino (mg)	Tilav. (ml)	Tilav. (ml)		Tilav. (ml)							
52	88	500		4	-	-	37 min.	362	TLC EA-PE	-	-	+61.2°	E
63	89	300		2.5	-	-	30 min.	127	TLC EA-PE	Pentaani	127- 129	+73.5° (c0.56)	E
64	87 ②	500		-	-	-	45 min.	279	CC EA	PE	183- 185	+88.5°	A
65	87	1500		10	-	-	15	267	CC EA-PE	EA-PE	139- 142	+90.5°	A
66	87	500		6.2	-	-	19 tuntia	276	CC, TLC EA-PE	-	-	+69.5°	B
67	89	500		6.2	-	-	19 tuntia	182	TLC EA-PE	-	-	+72.1°	B
68	88	500		6.2	-	-	5 tuntia	148	TLC EA-PE	-	-	+79° (c0.43)	A
69	87	500		10	-	-	1½ tuntia	263	CC EA-PE	EA-PE	156- 158.5	+81° (c1.6)	B

Taulukko 6 (jatkoa)

Lähtöaine	Happo tai alkoholi		Katalyytti		Reaktio- aika	Saanto (mg)	Kromato- grafia	Kiteytysliuo- tin	Sp. (°C)	[α] _D	Käsitte- lyse- netelmä
	Valmistus	Paino (mg)	Tilav. (ml)	Tilav. (ml)							
70	88	500	Liikka- happo	5	-	2 ³ / ₄ tuntia	333	TLC EA-PE	-	+82°	B

- ① Preparaatiivisen TLC:n jälkeen vielä puhdistettu liuottamalla EA:han ja uuttamalla HCl:ään. Uute tehtiin emäkseksi NaOH:ia ja uutettiin EA:lla, pestiin, kuivattiin ja haihdutettiin.
- ② Liuotettu DC:hen (10 ml)
- ③ Valmistettu uuttamalla seos, joka saatu KSCN:stä (3,0 g) ja fosforihaposta (4,6 g)
- ④ Esimuodostettu urean (5 g) ja HF:n kompleksi.

Esimerkki 71

11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-17 β -karbonitriili

Yhdisteen LXX (500 mg) liuosta ME:ssä (150 ml) käsiteltiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (20 ml) paluujäähdyttären 24 tuntia. Seos laimennettiin vedellä tilavuuteen 1 litraan ja sakka suodattettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine (340 mg) puhdistettiin preparatiivisella TLC:lla EA-PE:ssä (1:2) ja kiteytettiin DE-PE:stä otsikoidun yhdisteen saamiseksi (170 mg) sp. 183-186°C, $[\alpha]_D$ +47,5°.

Esimerkki 72

11 Δ -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 Δ -hydroksi-5 Δ -androstaani-17 β -karbonitriili

Yhdisteen LXXI (320 mg) liuosta ME:ssä (80 ml) käsiteltiin paluujäähdyttären kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (8 ml). 5 tunnin kuluttua seos laimennettiin tilavuuteen 600 ml vedellä ja sakka uutettiin DE:hen. Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahdoksi (300 mg), joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä (1:3), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (250 mg) vaahtona, $[\alpha]_D$ +46°.

Esimerkki 73

11 Δ -dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 β -androstaani-17 β -karbonitriili

KHCO₃ (1 g) vedessä (20 ml) lisättiin yhdisteen LXXII (500 mg) liuokseen ME:ssä (50 ml) ja seosta kuumennettiin paluujäähdyttären typpiatmosfäärissä 2 tuntia. Laimennettaessa vedellä ja uutettaessa EA:lla saatiin raakatuote, joka kiteytettiin DE-PE:stä ja ME-W:stä, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (170 mg), sp. 137-139°, $[\alpha]_D$ +67°.

Esimerkki 74

21-asetoksi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni (LXXIV)

Lyijy-tetra-asetaatia (1,0 g) lisättiin yhdisteen LXXIII (0,5 g) liuokseen bentseenissä (18 ml) ja ME:ssä (1,15 ml). Liuos jäähdytettiin 0°:seen ja lisättiin booritrifluoridi-eteraatia (2,85 ml); reaktioseosta sekoitettiin 10°:ssa 5 tuntia ja sitten kaadettiin NaHCO₃-vesiliuokseen. Steroidi uutettiin DE:hen ja puhdistettiin preparatiivisella TLC:lla EA-PT:ssä (2:1). Eluotaessa

EA ja sen jälkeen kiteyttämä llä DE:stä saatiin otsikoitu yhdiste (100 mg), sp. 150-152°.

Esimerkki 75

3

~~11~~,21-dihydroksi-~~11~~-dimetyyliamino-5 β -pregnaani-20-oni

2.V
kyllä

Yhdiste LXXIV (500 mg) liuotettiin ME:hen (20 ml) ja lisättiin vesipitoista KHC₃:a (5 ml, 20 %). Liuosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä 2 tuntia ja sen jälkeen kaadettiin veteen ja steroidi uutettiin EA:lla. Preparatiivinen TLC käyttäen AC-PT:tä suhteessa 1:2 liuottimena ja eluoimalla AC:llä saatiin otsikoitu yhdiste valkoisena vaahtona (310 mg), $[\alpha]_D^{+47^\circ}$.

Esimerkki 76

~~11~~-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdistettä LVIII (110 mg) käsiteltiin paluujäähdytetyllä liuoksella, jossa oli kloori-iridiumhappo-reagenssia (3 ml), 1 tunti ennenkuin jaettiin EA:n ja NaHCO₃-vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotettiin ja pestiin vedellä ja haihdutettiin vaahtoksi. Kiteytettäessä PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste (78 mg), sp. 119-122°, $[\alpha]_D^{+76,0^\circ}$.

Esimerkki 77

~~11~~-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Seokseen jossa oli yhdistettä LVII (362 mg), muurahaishappoa (0,11 ml), trifenyylifosfiinia (787 mg) ja tetrahydrofuraania (15 ml), lisättiin dietyyliatsidikarboksylaatin (348 mg) liuos tetrahydrofuraanissa (3 ml). Reaktioseoksen annettiin seistä huoneenlämpötilassa yli yön ja sen jälkeen jaettiin EA:n ja NaHCO₃-vesiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin vaahtoksi. CC (eluoimalla DM:llä) antoi vaahton, joka liuotettiin ME:hen (10 ml) ja käsiteltiin 10 pisaralla perkloorihappoa. 0,5 tunnin kuluttua reaktioseosta käsiteltiin kuten esimerkissä 76. Kiteytettäessä PE:stä saatiin otsikoitu yhdiste (106 mg), sp. 119-123°, $[\alpha]_D^{+76,7^\circ}$.

Esimerkki 78

~~11~~-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdistettä XLV (100 mg) sekoitettiin PTSA:n (61 mg) kanssa DC:ssä (10 ml) ja ET:ssä (5 ml) 5 minuuttia. Lisättiin m-klooriperbentsoehappoa (75 mg) ja 24 tunnin kuluttua 20°:ssa TLC osoitti otsikoidun yhdisteen muodostumista.

Esimerkki 79

11 α -N,N-dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

Yhdiste LXI (3,0 g) liuotettiin DM:ään (20 ml) ja liuos uutettiin liuoksella, jossa oli väkevää H₂SO₄ (1,8 ml) vedessä (25 ml), ja sen jälkeen vedellä (15 ml). Yhdistettyjä vesipitoisia uutteita pidettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia ja sitten saatettiin pH-arvoon 11 lisäämällä NaOH-liuosta. Sakka uutettiin DM:ään ja uutteet pestiin vedellä. Kuivattu (MgSO₄) liuos saatettiin CC:hen ja eluoitiin DM-MA:lla (9:1). Eluaatti haihdutettiin vaahdoksi, joka kiteytettiin AC-W:stä (4:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (1,66 g), $[\alpha]_D^{+74^\circ}$, sp. 135-143°.

Esimerkki 80

Metyyli-11 α -N,N-dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -androstaani-17/ β -karboksylaatti

Jodimetaania (8,4 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli yhdistettä LXXV (3,5 g) dimetyyliformamidissa (30 ml) ja trietyyliamiinissa (25 ml). 20 tunnin sekoittamisen jälkeen seos kaadettiin 5 %:seen NaHCO₃-liuokseen (50 ml) ja uutettiin CH:lla. Yhdistetyt uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin CC:llä käyttäen eluanttina EA-PE:tä (1:4) otsikoidun yhdisteen saamiseksi vaahtona (965 mg), $[\alpha]_D^{+35^\circ}$.

Esimerkki 81

11 α -N,N-dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 α -hydroksi-21-propyyli-5 α -pregnaani-20-oni

Butyyllitiumia heksaanissa (8,5 ml, 1,7M) lisättiin yhdisteen LXXV (2,0 g) suspensioon DE:ssä (12 ml) typpi-atmosfäärissä samalla jäähdyttäen jäävedellä. Seosta sekoitettiin voimakkaasti 20°:ssa 31 tuntia ja sen jälkeen laimennettiin vedellä (25 ml). Seos uutettiin EA:lla ja yhdistetyt uutteet pestiin 0,1N-NaOH:lla. Kuivattu (MgSO₄) uute haihdutettiin vaahdoksi, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä alumiinimoksidilla käyttäen EA-PE:tä (1:2) liuottimena otsikoidun yhdisteen saamiseksi (146 mg) vaahtona, $[\alpha]_D^{+75^\circ}$.

Esimerkki 82

11 Δ -dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregn-1-eeni-20-oni
 2/3 -bromi-11 Δ -N,N-dimetyyliamino-3 Δ -hydroksi-5 Δ -pregnaani-
 20-onia (2,76 g) sekoitettiin dihydropyraanin (7 ml) ja PTSA:n
 (1,30 g) kanssa bentseenissä (150 ml) 21 $^{\circ}$:ssa. Tunnin kuluttua
 kirkas liuos pestiin ylimäärällä 2N-Na₂SO₃-liuosta, suolaliuoksella
 ja kuivattiin (Na₂SO₄). Bentseeni haihdutettiin, jolloin saatiin
 öljy, joka liuotettiin DMF:ään (75 ml) ja kuumennettiin 105 - 115 $^{\circ}$:ss
 CaCO₃:n (7,5 g) ja LiBr:ään (10 g) kanssa 19 tuntia. Seos laimennet-
 tiin ME:llä ja liukenemattomat aineet erotettiin suodattamalla.
 Jäännös pestiin ME:llä ja yhdistetyt ME-liuokset laimennettiin tila-
 vuuteen noin 300 ml.

Tämä liuos säädettiin pH-arvoon 1 2N-HCl:llä ja 1 tunnin
 kuluttua 21 $^{\circ}$:ssa lisättiin 2N-Na₂CO₃-liuosta seoksen pH:n nostami-
 seksi 9,0 ja ME haihdutettiin vähennetyssä paineessa. Jäännös uutet-
 tiin kahdesti ME:llä ja yhdistetyt uutteen pestiin suolaliuoksella,
 kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin öljyksi. Jällelle jäänyt DMF
 haihdutettiin käyttäen öljypumppua, jolloin jällelle jäi kiinteä
 aine. Tämä liuotettiin EA-PE:hen (1:1) ja suodatettiin silikageelin
 (30 g) lävitse raakatuotteen saamiseksi. Se puhdistettiin prepara-
 tiivisella TLC:llä (EA-PE), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste
 (611 mg), $[\alpha]_D^{+1,5}$.

Esimerkit 83-157Suolojen valmistus

Taulukossa 7 on esitetty yhteenvetona keksinnön mukaisten
 suolojen vesiliuoksien ominaisuudet ja valmistus käyttäen jotain
 seuraavaa menetelmää:

A. 11 Δ -amiini lisättiin hapon liuokseen vedessä ja seosta
 sekoitettiin tai ravisteltiin siihen saakka kunnes saatiin kirkas
 liuos. Liuokseen lisättiin vettä osoitettuun painoon saakka, suodatet-
 tiin kalvon lävitse ja pH määrättiin.

B. Kuten A edellä lukuunottamatta sitä että ennen painon
 säätämistä vedellä liuos suodatettiin ja käsiteltiin pisaroittain
 0,1M NaOH-liuoksella siihen saakka kunnes alkuaan muodostunut sakka
 ei enää liuennut uudelleen sekoitettaessa.

C. 11 Δ -amiinin liuosta ET:stä käsiteltiin hapon liuoksella

vedessä. Seos haihdutettiin tyhjössä ja kuivattiin vakiopainoon. Jäännös liuotettiin pieneen määrään vettä ja järeille jäänyt liukenematon aine otettiin talteen punnitussuppilossa ja liuenneen vapaan emäksen paino laskettiin. Liuokseen lisättiin vettä osoitettuun painoon saakka ja mitattiin pH.

D. 11~~4~~-amiinia lisättiin hapon liuokseen vedessä ja seosta sekoitettiin tai ravisteltiin. Vapaa emäs jäi liukenematta, lisättiin lisää happoa ja sekoitettiin seosta uudelleen. Liuokseen lisättiin vettä ja kaikki aine mikä silloin jäi liukenematta otettiin talteen punnitussuppilossa ja liuenneen vapaan emäksen paino laskettiin ja mitattiin liuoksen pH.

E. 11~~4~~-amiinia lisättiin hapon liuokseen vedessä ja seosta sekoitettiin tai ravistettiin. Liuokseen lisättiin vettä osoitettuun painoon saakka. Liukenematon aine otettiin talteen punnitussuppilossa ja liuenneen vapaan emäksen paino laskettiin ja mitattiin liuoksen pH. Kiinteätä sitruunahappoa käytettiin monohydraattina.

Taulukko 7

Esim.	Vapaa emäs esimerk- ki	Suola	Menetel- mä	Liuen- nut liu- k- s- a- m- i- ni (mg)	Happo- liuoksen molaari- suus	Happo	Liuoksen paino (g)	pH
83	6	sitraatti	B	120.5	0.1	3.4ml	24	6.5
84	6	"	C	120	0.1	3.34ml	12	3.6
85	6	hydro- kloridi	B	120	0.1	3.4ml	12	4.85
86	6	fosfaat- ti	B	120	0.1	3.4ml	10	5.7
87	6	mesy- laatti	B	120	0.1	3.4ml	10	3.3
88	6	trikar- bally- laatti	B	120	0.1	2.3ml	12	6.05
89	7	sitraatti	B	100	-	54mg	10	5.0
90	8	"	A	102	-	55mg	10	3.7
91	9	"	A	101	-	56mg	10	3.8
92	10	"	A	103	-	55mg	10	3.7
93	11	"	A	101	-	57mg	10	3.7
94	12	"	A	102	-	57mg	10.06	3.7
95	12	asettaatti	E	84	0.5	1.59ml	10	4.4
96	14	sitraatti	B	100	0.1	2.6ml	10	4.8
97	14	asettaatti	B	100	0.5	1.5ml	10	3.9
98	15	sitraatti	B	100	0.1	2.5ml	10	3.5
99	16	"	C	100	0.1	4.5ml	16.5	3.0
100	17	"	B	350	0.1	9.0ml	35	5.1
101	18	"	B	100	0.1	2.5ml	10	4.0
102	19	"	D	16	-	48mg	5	2.45
103	20	"	E	32	-	24.5mg	5	3.26
104	21	"	E	45	-	25.5mg	5	3.58
105	23	"	B	130	0.1	3.3ml	13	3.3
106	24	"	B	100	-	54mg	10	4.5
107	26	"	E	41	-	23.5mg	5	3.4
108	27	"	D	100	-	104.2mg	12	3.0
109	30	"	A	100	-	50mg	10	3.7
110	31	"	E	94	-	60mg	10	3.8
111	32	"	A	100	-	50mg	10	3.7
112	37	"	D*	96	-	121.6mg	20	3.1

Taulukko 7 (jatkoa)

Esim.	Vapaa emäs esimerk- ki	Suola	Menetel- mä	Liuotus- määrä (mg)	Happo- liuoksen molaari- suus	Happo	Liuoksen paino (g)	pH
113	34	sitraatti	A	100	-	62mg	10	3.65
114	35	"	D	103	-	74mg	10.29	3.45
115	36	"	D	102	-	114mg	10.21	3.0
116	33	"	A	78	-	63mg	7.8	3.16
117	38	"	E	17	-	22mg	5	2.85
118	39	"	D	25	-	44mg	5	2.65
119	40	"	D	41	-	44mg	5	2.8
120	42	"	D	43	-	48mg	5	2.9
121	43	"	A	87	-	51mg	8.7	3.75
122	44	"	D	99	-	105mg	10.28	3.1
123	45	"	A	100	-	55.9mg	10	3.75
124	46	"	A	100	-	54mg	10	3.75
125	47	"	B	100	0.1	2.6ml	10	4.9
126	48	"	B	101	0.1	2.5ml	10.1	3.6
127	49	"	B	125	0.1	3.2ml	12.5	6.0
128	52	"	E	48	-	25mg	5	3.65
129	53	"	A	50	-	25mg	5	3.6
130	54	"	D	48	-	50mg	5	3.0
131	55	"	A	50	-	26mg	5	3.75
132	56	"	E	43	-	26mg	5	3.5
133	57	"	E	48	-	24mg	5	3.45
134	58	"	E	41	-	24mg	5	3.5
135	61	"	E	47	-	53mg	5	2.97
136	62	"	E	50	-	38.5mg	5	3.18
137	63	"	D	33	-	50mg	5	2.8
138	64	"	D	43	-	50mg	5	2.82
139	65	"	D	21	-	48mg	5	2.55
140	66	"	E	49	-	27mg	5	3.58
141	67	"	D	45	-	52mg	5	2.95
142	68	"	A	50	-	27mg	5	3.6
143	69	"	E	49	-	25.5mg	5	3.52
144	70	"	E	49	-	24mg	5	3.6
145	71	"	B	100	-	61mg	10	5.4

Taulukko 7 (jatkoa)

Esim.	Vapaa emis esimerk- ki	Quola	Menetel- mä	Liuen- nut määrä (mg)	Happo- liuoksen molaari- suus	Happo	Liuoksen paino (g)	pH
146	72	sitraatti	B	100	-	54mg	10	5.05
147	73	"	A	100	-	61mg	10	3.6
148	74	"	A	100	-	51mg	10	3.7
149	75	"	A	100	-	56mg	10	3.7
150	80	"	B	100	-	50mg	10	4.5
151	81	"	B	60	-	56mg	6	3.7
152	82	"	D	24	-	58mg	5	2.6
153	59	"	E	47	-	23mg	5	3.6
154	60	"	E	46	-	24mg	5	3.5
155	183	"	A	25	-	26mg	5	3.0
156	186	"	A	80	-	42mg	8	3.60
157	188	"	E	86	-	52mg	8.9	3.5

kirjoitettu
va
koneella

* Koska aine jäi liukenematta hapon toisen lisäyksen jälkeen, ET:tä lisättiin pisaroittain täydellisen liuoksen muodostumiseen saakka ja saatu liuos haihdutettiin kuiviin vähennetyssä paineessa. Jäännös kuivattiin ja liuotettiin veteen.

Esimerkit 153-171

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 α -pregnaani-20-onin suolojen valmistus (taulukko 8)

Amiini lisättiin hapon liuokseen vedessä ja seosta sekoitettiin tai ravisteltiin siihen saakka kunnes saatiin kirkas liuos. Liuosta käsiteltiin sen jälkeen joko:

(A) käsiteltiin pisaroittain 0,1M-NaOH:lla siihen saakka kunnes alkuaan muodostunut sakka juuri liukeni uudelleen, saatettiin osoitettuun painoon lisäämällä vettä, suodatettiin kalvon lävitse ja pH määrättiin; tai

(b) lisättiin vettä osoitettuun painoon saakka, suodatettiin kalvon lävitse ja pH määrättiin.

Taulukko 8

Esim.	Suola	Menetelmä	Liuennot 11 α -amiini (mg)	Happoliuok- sen molaa- risuus	Happo	Liuoksen paino (g)	pH
158	sitraatti	A	500	0.1	12.4ml	50	4.4
159	asetaatti	B	50	0.5	0.75ml	5	4.0
160	laktaatti	A	101	0.5	1.5ml	10	4.2
161	mesylaatti	A	100	0.1	2.5ml	10	4.05
162	fosfaatti	A	100	0.525	0.5ml	10	3.6
163	(+)-tartraatti	A	101	-	37.5mg	10	4.5
164	trikarbally- laatti	A	101	-	46mg	10	4.9
165	hydrokloridi	A	101	0.1	2.5ml	10	3.55
166	sulfaatti	B	100	0.05	2.5ml	10	3.3
167	sitrakonaatti	A	100	-	36mg	10	3.8
168	mesakonaatti	B	81	-	52mg	8.1	3.02
169	akonitaatti	B	81	-	35mg	8.1	3.38
170	sukkinaatti	B	100	-	58mg	10	3.7
171	salisylaatti	B	81	-	27.6mg	8.1	4.48

Esimerkit 172-180

11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-onin
suolojen valmistus (taulukko 9)

Amiini lisättiin hapon liuokseen vedessä ja seosta sekoitettiin tai ravisteltiin siihen saakka kunnes saatiin kirkas liuos. Liuos saatettiin vedellä osoitettuun painoon, suodatettiin kalvon lävitse ja pH määrättiin.

Taulukko 9

Esim.	Suola	Liennut 11 α -amiini (mg)	Hapon molaari- suus	Happo	Liuoksen paino (g)	pH
172	sitraatti	120	0.1	4.0ml	12	3.2
173	hydrokloridi	50	0.1	1.4ml	5.06	2.9
174	asetaatti	50	0.5	0.55ml	5	4.5
175	sukkinaatti	50	-	16.3mg	5	4.5
176	mesylaatti	50	0.1	1.4ml	5	3.85
177	fosfaatti	50	0.52	0.4ml	5	2.5
178	trikarbally- laatti	50	-	24.4mg	5	4.15
179	laktaatti	50	0.5	0.14ml	5	4.1
180	(+)-tartraatti	50	-	20.7 mg	5	3.65

Esimerkki 181

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni-hydrokloridisuola

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-onin (10,5 g) liuosta kuivassa DE:ssä (80 ml) sekoitettiin samalla kun HCl-virran annettiin kulkea liuoksen lävitse. Saostunut aine otettiin talteen suodattamalla vähennetyssä paineessa typpi-atmosfäärissä ja pestiin hyvin kuivalla DE:llä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (11,5 g) sp. hajosi 200°C, $\{\alpha\}_D + 35^\circ$ (ME).

Esimerkki 182

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni-sitraattisuola

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-onin (1 g) liuosta DE:ssä (20 ml) lisättiin sitruunahappomono-hydraatin (1,05 g) sekoitettuun liuokseen DE:ssä (60 ml). Heti muodostunut sakka otettiin talteen suodattamalla typpi-atmosfäärissä otsikoidun yhdisteen saamiseksi, joka sisälsi 1 moolin sitruunahappoa ylimääräisesti.

Suodos haihdutettiin puoleen tilavuuteen ja sakka otettiin talteen suodattamalla otsikoidun yhdisteen saamiseksi, joka sisälsi 1 moolin sitruunahappoa ylimäärin arvot (D_2O): 9,35 (s, 18-H), 8,87 (s, 19-H), 8,84 (t, J 7Hz, $-OCH_2CH_3$), 7,78 (s, 21-H), 7,67 (kaksoisnauhan kolmoisnauha, J 12 ja 5 Hz, 11 β -H), 7,02 ja 7,24 (ABq, J 16 Hz, sitruunahapon $-CH_2-$), 6,97 ja 7,09 (2 yksittäisnauhaa, 11 α - $^{+}NH(CH_3)_2$, 6,2-6,6 (m, $-OCH_2CH_3$, 2 α -H ja 1 β -H) ja 6,05 (m, 3 β -H).

Esimerkki 183

21-asetoksi-11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni (XXIX)

Yhdisteen XXVIII (200 mg) liuosta AC:ssä (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa vedettömän kaliumasetaatin (200 mg) kanssa 4 tuntia. Seos laimennettiin vedellä tilavuuteen 100 ml ja sakka uutettiin DE:hen. Uute pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin vaahdoksi (180 mg), joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä EA-PE:ssä (1:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (114 mg) vaahtona, $\{\alpha\}_D + 90,5^\circ$.

Esimerkki 184

11 α -dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-oni

11 α -amino-5 β -pregnaani-3 α ,20 β -diolia (44 mg) 37 %:ssa vesipitoisessa HCHO:ssa (1 ml) ja HCO₂H:ssa (0,01 ml) kuumennettiin höyryhauteella 5 minuuttia. Jäähdytetty liuos laimennettiin NaHCO₃-liuoksella ja uutettiin EA:lla. Haihduttamalla pestiin ja kuivattu (MgSO₄) orgaaninen uute saatiin kumimainen aine, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä AC-PE:ssä (2:3) 11 α -dimetyyliamino-5 β -pregnaani-3 α ,20 β -diolin saamiseksi.

Tämä yhdiste (40 mg) AC:ssä (4 ml) käsiteltiin 0^o:ssa Jones-reagenssilla (0,24 ml). 15 minuutin kuluttua seos kaadettiin NaHCO₃-jääliuokseen ja uutettiin EA:lla. Pesty ja kuivattu MgSO₄-uute haihdutettiin kiinteänaineen saamiseksi, joka puhdistettiin suodattamalla silikageelin lävitse AC-PE:ssä (1:10) ja kiteyttämällä ME-W:stä 11 α -dimetyyliamino-5 β -pregnaani-3,20-dionin (10 mg) saamiseksi.

Viimeksimainitun yhdisteen (250 mg) liuosta ET:ssä (17 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia NaBH₄:n (125 mg) kanssa. Ylimäärä NaBH₄ hajotettiin lisäämällä hiukan etikkahappoa ja seos laimennettiin NaHCO₃-liuoksella ja uutettiin EA:lla. Haihdutettaessa pesty ja kuivattu (MgSO₄) uute saatiin vaahto, joka puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä käyttäen AC-PE:tä (1:5) otsikoidun yhdisteen saamiseksi, { α } + 66,2^o.

Esimerkki 185

11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni

LXXV trietyyliammoniumsuola (500 mg) liuotettiin kuivaan THF:ään (5 ml). Lisättiin metyyllilitiumia (7,2 ml, 1,7M liuos DE:ssä) ja seosta sekoitettiin 20^o:ssa typpifaasissa 28 tuntia. Lisättiin vettä (25 ml) ja seos uutettiin EA:lla (3x). Yhdistetty uute kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin otsikoidun yhdisteen (372 mg) saamiseksi, joka vastasi kromatografian mukaan esimerkin 1 mukaista tuotetta.

Esimerkki 186

(Z)-17-syanometyleeni-11 α -dimetyyliamino-2 β -etoksi-5 α -androstaani-3 α -oli

Seokseen, jossa oli NaH:ta (500 mg), dietyylisyanometyyli-

fosfonaattia (4 ml) ja kuivaa THF (16 ml), lisättiin yhdisteen LXXIX liuos (1,2 g) kuivassa THF:ssä (12 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön ennen jakamista EA:n ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin öljyksi. Puhdistettaessa CC:llä (EA-PE) ja kiteyttämällä ME-W:stä saatiin otsikoidu yhdiste (833 mg), sp. $128-146^\circ$, $[\alpha]_D -10,8^\circ$, joka nmr mukaan sisälsi vastaavan E-isomeerin.

Esimerkki 187

11~~Δ~~-dimetyyliamino-3~~Δ~~-hydroksi-5~~Δ~~-pregnaani-20-oni

Yhdistettä LXXXIII (100 mg) EA:ssa (10 ml), joka sisälsi muutaman pisaran etikkahappoa, hydrattiin ilmakehän paineessa käyttäen 5 % Pd-C katalyyttinä. 24 tunnin kuluttua katalyytti poistettiin suodattamalla piimaan lävitse, suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikoitu yhdiste (70 mg), joka vastasi esimerkin 6 mukaista tuotetta P.M.R.:n, G.L.C.:n ja T.L.C:n mukaan.

Esimerkki 188

11~~Δ~~-dimetyyliamino-3~~Δ~~-hydroksipregn-4-eeni-20-oni

NaBH_4 :n (117 mg) liuos vedessä (5 ml) lisättiin yhdisteen LXXXV (500 mg) liuokseen THF:ssä (20 ml). Liuosta sekoitettiin $5\frac{1}{4}$ tuntia noin $+21^\circ$:ssa ja sen jälkeen lisättiin jääetikkaa pisaroittain siihen saakka kunnes kuohuminen lakkasi. Liuos jaettiin veden ja EA:n kesken ja orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettaessa saatiin 11~~Δ~~-dimetyyliamino-pregn-4-eeni-3~~Δ~~,20~~Δ~~-dioli (510 mg).

Dietyyli-atsodikarboksylaatin (348 mg) liuos kuivassa THF:ssä (2 ml) lisättiin pisaroittain noin 5 minuutin aikana edellä mainitun diolin (361 mg) sekoitettuun liuokseen kuivassa THF:ssä (12 ml), joka sisälsi trifenyylifosfiinia (787 mg) ja kloorietikkahappoa (283 mg). Liuosta sekoitettiin noin 21° :ssa 1 tunti ja sitten jaettiin 5 %:sen NaHCO_3 -vesiliuoksen ja EA:n kesken. Orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kiinteäksi aineeksi (1,58 g). Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA-PE) 3~~Δ~~-klooriasetoksi-11~~Δ~~-dimetyyliamino-pregn-4-eeni-20~~Δ~~-olin saamiseksi.

Edellä mainitun yhdisteen (438 mg) liuos AC:ssä (10 ml) jäähdytettiin $0-5^\circ$:seen samalla sekoittaen ja lisättiin pisaroit-

tain noin 3 minuutin aikana Jones-reagenssia (0,3 ml). 20 minuutin kuluttua 0-5^o:ssa seos jaettiin 2 1/2 %:sen NaHCO₃-vesiliuoksen ja EA:n kesken. Orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA-PE) 3 α -klooriasetoksi-11 α -dimetyyliamino-pregn-4-eeni-20-onin saamiseksi.

Tämän yhdisteen (469 mg) liuos ME:ssä (15 ml) kuumennettiin paluujäähdyttään ja lisättiin NaHCO₃ (181 mg) liuos vedessä (2,5 ml). Seosta kuumennettiin paluujäähdyttään 30 minuuttia, sitten jäähdytettiin ja jaettiin veden ja EA:n kesken. Orgaaninen uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin ja haihdutettiin nesteeksi. Se puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA-PE), jolloin saatiin nestettä (123 mg). PMR-spektri osoitti tämän aineen sisältävän otsikoidun yhdisteen ja 11 α -dimetyyliamino-3 β -hydroksi-pregn-4-eeni-20-oni^a.

Edellä mainittua epimeeristä seosta (121 mg) sekoitettiin samalla tavoin johdetun aineen (158 mg) kanssa ja saatettiin uudelleen TLC-puhdistukseen (EA-PE). Enemmän polaarinen nauha elu~~oi~~ttiin AC:llä ja haihdutettiin otsikoidun yhdisteen saamiseksi vaahtona (123 mg), [α]_D + 170^o.

Esimerkki 189

11 α -dimetyyliamino-2 β -etoksi-21-fluori-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni ja sen sitraattisuola

Seosta, jossa oli yhdistettä XXVIII (4,9 g), natriumjodidia (5 g) ja AC:tä (300 ml), kuumennettiin paluujäähdyttään 30 minuuttia, sitten haihdutettiin pieneen tilavuuteen ja jaettiin DE:n ja veden kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Se liuotettiin AN:ään (350 ml) ja käsiteltiin hopeafluoridin (3 g) liuoksella vedessä (15 ml) 45^o:ssa 24 tuntia. Reaktioseos jaettiin DE:n ja kaliumkarbonaattiliuoksen kesken. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä (EA-PE 1:1), jolloin saatiin otsikoitu yhdiste vaahtona (240 mg), [α]_D + 69,8^o.

Saatu vapaata emästä (85 mg) sekoitettiin sitruunahapon (82 mg) liuoksen kanssa vedessä (8 ml). Liuokseen lisättiin vettä painoon 8,5 g saakka ja liukenematon jäännös poistettiin suodattamalla, jolloin saatiin liuos, jonka väkevyys oli 8,2 mg/ml ja pH-arvo 2,9.

Saatu yhdiste ja sen suola on edullinen keksinnön mukainen yhdiste. Siten edullisia yhdisteitä ovat myöskin sellaiset kaavan (I) tai (II) mukaiset yhdisteet, joissa R⁹ on trifluorimetyyli-ryhmä.

Esimerkit A-F

11 α -N,N-dimetyyliamino-2/ β -etoksi-3 α hydroksi-5 α pregnaani-20-onin valmisteet.

A. Yksittäisannos injektiota varten 5 mg/ml

	% paino/tilav
steroidi	0,50
sitruunahappo	0,26
natriumkloridi	0,80
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Sitruunahappo liuotettiin veden pääosaan ja steroidi lisättiin samalla sekoittaen typpi-atmosfäärissä. Sen jälkeen kun steroidi oli liuenut lisättiin natriumkloridia ja liuotettiin. Sen jälkeen pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella ja säädettiin tuotteen tilavuus. Liuos kirkastettiin kalvo-suodatuksella ja täytettiin typpi-atmosfäärissä puhtaisiin lasiampulleihin. Suljetut säiliöt steriloidiin kostealla lämmöllä.

B. Yksittäisannos injektiota varten 5 mg/ml

	% paino/tilav.
steroidi	0,50
kloorivetyhappo (puhdas)	0,11
natriumkloridi	0,62
dinatriumvetysitraatti	0,32
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Steroidi lisättiin kloorivetyhapon laimeaan liuokseen ja liuotettiin samalla sekoittaen typpi-atmosfäärissä. Lisättiin dinatriumvetysitraattia ja natriumkloridia ja liuotettiin, pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella ja tuotteen tilavuus säädettiin. Liuos kirkastettiin kalvosuodatuksella ja täytettiin typpi-atmosfäärissä lasiampulleihin. Suljetut säiliöt steriloidiin kostealla lämmöllä.

POS
↓
testi
hakemuksessa

C. Laskimönsisäisesti annettava liuos

	% paino/tilav.
steroidi	0,050
sitruunahappo	0,026
natriumkloridi	0,89
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Sitruunahappo liuotettiin veden pääosaan ja steroidi lisättiin samalla sekoittaen typpi-atmosfäärissä. Sen jälkeen kun steroidi oli liuennut lisättiin natriumkloridia ja liuotettiin. Sen jälkeen pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella ja säädettiin tuotteen tilavuus. Liuos kirkastettiin kalvo-suodatuksella ja täytettiin typpi-atmosfäärissä puhtaisiin lasiampulleihin. Pullot suljettiin kumitulpilla, joita pidettiin paikoillaan aluminiumtiivistysrenkailla ja pullot steriloidtiin kostealla lämmöllä.

D. Laskimon sisäisesti annettava liuos

	% paino/tilav.
steroidi	0,050
hydrokloorivetyhappo (puhdas)	0,011
dinatriumvetysitraatti	0,032
natriumkloridi	0,87
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
Vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Steroidi lisättiin kloorivetyhapon laimeaan liuokseen ja liuotettiin samalla sekoittaen typpi-atmosfäärissä. Lisättiin dinatriumvetysitraattia ja natriumkloridia ja liuotettiin, pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella ja tuotteen tilavuus säädettiin. Liuos kirkastettiin kalvosuodatuksella ja täytettiin typpi-atmosfäärissä lasiampulleihin. Pullot suljettiin kumitulpilla, joita pidettiin paikoillaan aluminiumtiivistysrenkailla ja pullot steriloidtiin kostealla lämmöllä.

E. Moni-injektioannos

	% paino/tilav.
steroidi	1,00
sitruunahappo	0,52
natriumkloridi	0,50
bentsyylialkoholi	1,00 tilav./tilav.
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Bentsyylialkoholi liuotettiin veden pääosaan ja lisättiin ja liuotettiin sitruunahappo. Steroidi lisättiin ja liuotettiin samalla sekoittaen typpiatmosfäärissä. Sen jälkeen natriumkloridi liuotettiin ja pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella. Tuotteen tilavuus säädettiin ja steriloidtiin kalvo-suodatuksella. Sen jälkeen liuos täytettiin aseptisesti typpiatmosfäärissä sterileihin lasipulloihin ja ne suljettiin sterileillä kumitulpilla tai tiivistäillä, joita piti paikoillaan aluminiumtiivistysrenkaat.

F. Moni-injektioannos

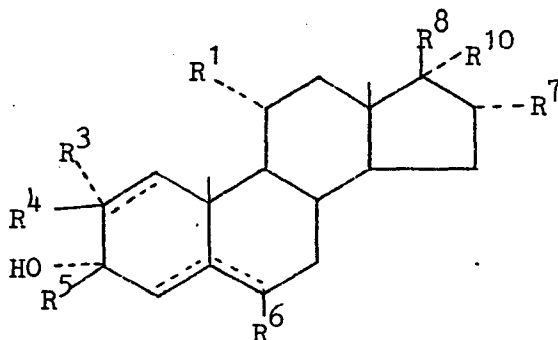
	% paino/tilav.
steroidi	1,00
kloorivetyhappo (puhdas)	0,22
dinatriumvetysitraatti	0,65
natriumkloridi	0,15
bentsyylialkoholi	0,00 tilav./tilav.
natriumhydroksidi	pH-arvoon 4,5
vettä osoitettuun määrään asti	100,00

Bentsyylialkoholi liuotettiin kloorivetyhapon laimeaan liuokseen ja sen jälkeen steroidi liuotettiin samalla sekoittaen typpiatmosfäärissä. Lisättiin ja liuotettiin dinatriumvetysitraattia ja natriumkloridia. pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella, tuotteen tilavuus säädettiin ja tuote steriloidtiin kalvo-suodatuksella. Liuos täytettiin aseptisesti typpiatmosfäärissä sterileihin pulloihin ja pullot suljettiin sterileillä kumitulpilla tai tiivistäillä, joita piti paikoillaan aluminiumtiivistysrenkaat.

Samanlaisia valmisteita voidaan valmistaa, joissa 11 α -N,N-dimetyyliamino-2 β -etoksi-3 α -hydroksi-5 α -pregnaani-20-oni korvataan 11 α -N,N-dimetyyliamino-3 α -hydroksi-5 β -pregnaani-20-onilla.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä anesteettiseen käyttöön tarkoitettujen steroidien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa

R^1 on ryhmä $-NR^aR^b$, jossa R^a ja R^b , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat C_{1-6} -alkyyliä, C_{3-5} -alkenyylä tai sykloalkyyliä, sillä edellytyksellä että R^a ja R^b yhdessä sisältävät 2-7 hiiliatomia ja että kun R^a ja/tai R^b on alkenyyli-ryhmä, niin hiiliatomi tai -atomit, jotka ovat ryhmän $-NR^aR^b$ typpi-atomin vieressä, ovat tyydytettyjä; tai toinen ryhmistä R^a ja R^b on bentsyyli tai fenetyyli ja toinen on metyyli; tai R^a ja R^b muodostavat yhdessä typpi-atomin kanssa atsetidino-, pyrrolidino-, piperidino-, heksametyleenimino- tai morfolino-ryhmän, jotka ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai useammalla metyyli-ryhmällä; R^3 on vetyatomi tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmä; R^4 on vetyatomi tai C_{1-5} -alkyyli- tai C_{1-5} -alkoksiryhmä, joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla, bentsyyliksi, C_{2-5} -alkanoyyliksi, tai tiosyanato tai halogeeniatomi; R^5 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^6 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^7 on vetyatomi tai (lukuunottamatta tapausta kun R^8 on jäljempänä esitetty ryhmä (c)) klooriatomi; ja R^8 on (a) syanoryhmä; (b) ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu fluoriatomilla, C_{1-4} -alkoksi-, hydroksi-, C_{1-4} -alkyyli-, metoksi-metyyli-, etoksimetyyli-, C_{2-5} -alkanoyyliksi-, bentsoyyliksi- tai C_{2-5} -alkoksi-karbonyyliksiryhmällä, tai R^9 on C_{1-5} -alkoksi tai syklopropyyli; tai R^9 on ryhmä $-NR^xR^y$, jossa R^x ja R^y , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, tarkoittavat metyyliä tai etyyliä; tai (c) vinyyliryhmä tai R^8 muodostaa yhdessä R^{10} kanssa Z-substituidun metyleeniryhmän, jossa substituenttina on metyyli tai syano; R^{10} on vetyatomi (lukuunottamatta tapausta kun R^8 ja R^{10} yhdessä merkitsevät substituotua metyleeniryhmää); katkoviiva osoittaa kaksoissidoksien mahdollista läsnäoloa sillä; edellytyksellä, että ainakin toinen ryhmistä R^3 ja R^4 on vetyatomi; että

R^3 ja R^4 yhdessä tarkoittavat vetyatomia, kun 1,2-kaksoissidos on läsnä; ja että 2-asema on tyydytetty, kun 4,5-kaksoissidos on läsnä; ja että R^3 on vetyatomi, R^4 on vetyatomi tai metyyliiryhmä ja R^5 on vetyatomi tai mahdollisesti (silloin kun R^4 on vetyatomi) metyyliiryhmä, kun 5 β -vetyatomi on läsnä; ja niiden D-homologien valmistamiseksi, joissa on 17a β -asemassa R^8 , 17a α -asemassa R^{10} ja 17-asemassa R^7 ; ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) vastaava steroidi, jossa toinen tai molemmat R^a ja R^b tarkoittavat vetyatomia, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on R^aX , tai (valmistettaessa yhdiste, jossa R^1 on heterosyklinen aminoryhmä) yhdisteen kanssa, jonka kaava on $X-R^a-R^b-X$, jossa X on helposti korvattavissa oleva substituentti;

b) vastaava 11 α -asyyliaminosteroidi pelkistetään;

c) valmistettaessa rengas-A-tyydytettyjä 2 β -substituoituja 5 α -steroideja avataan vastaava 2 α ,3 α -epoksidirengas;

d) vastaava 11 α -amino- tai 11 α -monosubstituoitu aminosteroidi alkyloidaan pelkistävästi;

e) valmistettaessa 5 β -steroideja tai rengas-A-tyydytettyjä 2 β -substituomattomia 5 α -steroideja vastaava 3-okso-steroidi pelkistetään;

f) valmistettaessa 3 β -substituomattomia yhdisteitä, joissa ei ole 5,6-kaksoissidosta vastaavan 3 β -hydroksiyhdisteen johdannaisen 3-hydroksi-ryhmä invertoidaan;

g) valmistettaessa yhdisteitä, joissa R^8 on ryhmä a) tai b), vastaava Δ^{16} -yhdiste pelistetään;

h) valmistettaessa 17 β -syanoyhdisteitä vastaava 17 β -karbamoyyliyhdiste tai vastaava 17 β -formyyliyhdisteen oksiimi dehydrataan;

i) valmistettaessa 17 β -alkoksikarbonyyliyhdisteitä vastaava 17 β -karboksyylihappo esteröidään;

j) valmistettaessa 21-alkanoyylioksi- tai 21-bentsoyylisoyyliyhdisteitä vastaava 21-substituomaton yhdiste asyylioksyloidaan;

k) valmistettaessa 21-fluoriyhdisteitä vastaavan 21-jodiyhdisteen jodiatomi korvataan fluoridilla;

l) valmistettaessa 21-hydroksiyhdisteitä vastaava 21-asyylioksiyhdiste deasyloidaan;

m) valmistettaessa Δ^1 -5 α -yhdisteitä vastaava 2 β -haloyhdiste dehydrohalogenoidaan;

n) valmistettaessa 20-oksoyhdisteitä vastaava 20-ketaali deketalisoidaan;

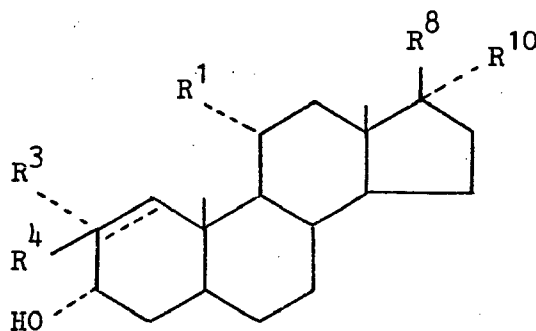
o) vastaavasta 3 α -hydroksin suojaryhmän omaavasta yhdisteestä poistetaan suojaryhmä;

p) valmistettaessa 17-(Z)-etylideeni- tai 17-(Z)-syanometyleeniyhdisteitä vastaava 17-oksosteroidi saatetaan reagoimaan organofosforireagenssin kanssa; tai

q) valmistettaessa yhdisteitä, joissa R^9 on metyyli- tai syklopropyyli-ryhmä tai C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä substituoitu metyyli-ryhmä, 17 β -karboksyylihappo tai sen suola saatetaan reagoimaan litiumalkyylin kanssa, ja että saatua vapaata emästä käsitellään haluttaessa hapolla suolan muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R^a ja R^b tarkoittavat jotain muuta ryhmää kuin bentsyyliä tai fenetyyliä, R^8 on jokin muu ryhmä kuin $-COR^9$, jossa R^9 on C_{2-4} -alkyyllillä substituoitu metyyli ja jossa kaikki substituentit R^3 , R^4 ja R^5 tarkoittavat vetyatomia kun 5 β -vetyatomi on läsnä, jollakin suoritusmuodolla a)-p).

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka kaava on



(II)

jossa

R^1 on ryhmä $-NR^aR^b$,

jossa toinen substituentista R^a ja R^b on metyyli-ryhmä ja toinen on metyyli, etyyli, propyyli, iso-propyyli, butyyli tai allyyli, tai jossa molemmat R^a ja R^b ovat etyyli-ryhmiä, tai jossa R^a ja R^b (yhdessä typpi-atomin kanssa) merkitsevät pyrrolidino-ryhmää; R^3 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä; R^4 on vetyatomi tai metyyli, metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, asetoksi tai tiosyanato tai fluori, kloori tai bromi; R^8 on a) syanoryhmä; b) ryhmä $-COR^9$, jossa R^9 on metyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu metyyli-, hydroksi- tai asetoksiryhmällä, tai R^9 on syklopropyyli-ryhmä; tai c) vinyyli-ryhmä tai yhdessä R^{10} kanssa Z-etylideeniryhmä; ja R^{10} on vetyatomi (lukuunottamatta tapausta kun R^8 ja R^{10} yhdessä merkitsevät etylideeniryhmää); katkoviiva osoittaa kaksoissidoksen mahdollista läsnäoloa 1,2-asemassa; edellytettynä että ainakin toinen R^3 ja R^4 on vetyatomi; että

R^3 ja R^4 yhdessä merkitsevät vetyatomia silloin kun 1,2-kaksoissidos on läsnä; ja että R^3 on vetyatomi ja R^4 on vetyatomi tai metyyliiryhmä silloin kun 5β -vetyatomi on läsnä; ja D-homoanalogit, joissa R^8 on $17a\beta$ -asemassa ja R^{10} on $17a\alpha$ -asemassa; ja sen happoadditiosuola.

minkä kohdan 2
mikä on se
mikä on se
käytetty
suunnitelm.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 11α -N,N-dimetyyliamino- 2β -etoksi- 3α -hydroksi- 5α -pregnan-20-oni tai sen sitraatti-, asetaatti-, metaanisulfonaatti-, laktaatti-, fosfaatti-, tartraatti-, trikarballylaatti-, hydrokloridi-, sukkinaatti-, sitrakonaatti-, akonitaatti- tai mesakonaattisuola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 11α -N,N-dimetyyliamino- 3α -hydroksi- 5β -pregnan-20-oni tai sen sitraatti-, asetaatti-, hydrokloridi-, tartraatti-, laktaatti-, trikarballylaatti-, fosfaatti-, metaanisulfonaatti- tai sukkinaattisuola.

minkä kohdan 2
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on dimetyyliamino, saattamalla vastaava 11α -NH₂-yhdiste tai sen 20-ketaali reagoimaan formaldehydin kanssa pelkistysaineen läsnäollessa, joka on muurahaishappo, alkalimetalliboorihydridi, syanoboorihydridi, Fe(CO)₅, NaHFe(CO)₄, KHF₂(CO)₄ tai vety, metallikatalysaattorin tai alumiiniamalgaaman läsnäollessa ja veden läsnäollessa.