



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT** 77669

C (45) Patenttihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 J 21/00, 9/00

**SUOMI-FINLAND**

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	841400
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.04.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	09.04.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	14.10.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	13.04.83
Sveitsi-Schweiz(CH) 1981/83-5 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

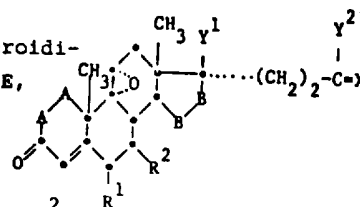
(72) Jürgen Grob, Giebenach, Jaroslav Kalvoda, Binningen, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) 20-spiroksaanit ja analogit, joilla on avattu rengas E, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden farmaseuttiset valmisteet - 20-spiroxaner och analoger, som innehåller en öppen ring E, förfarande för deras framställning samt dessa innehållande farmaceutiska preparat

(57) Tiivistelmä:

Uudet kaavan I mukaiset 20-spiroksaanisarjan steroidiyhdisteet ja niiden analogit, joilla on avattu rengas E,



(I).

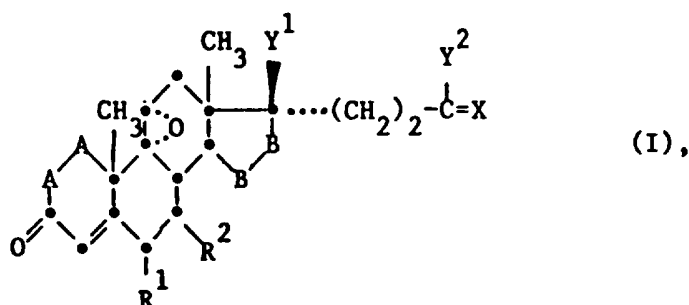
jossa -A-A- on ryhmä -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> tai -CH=CH-, R<sup>1</sup> on vety ja R<sup>2</sup> α-orientoitunut alempialkoksikarbonyyli, tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> yhdessä on α- tai β-orientoitunut metyleenitähdeä, -B-B- on ryhmä -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- tai α- tai β-orientoitunut ryhmä -CH-CH<sub>2</sub>-CH-, X on kaksi vetyatomia tai okso, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> yhdessä on happisilta -O- tai Y<sup>1</sup> on hydroksyyli ja Y<sup>2</sup> on hydroksyyli, alempialkoksi tai kun X on H<sub>2</sub>, myös alempialkanoyylioksi, sekä sellaisten yhdisteiden, joissa X on okso ja Y<sup>2</sup> on hydroksyyli, suolat ovat tehokkaita aldosteroni-antagonisteja, joilla on minimaaliset sivuvaikutukset, minkä ansiosta ne soveltuvat kaikenmuotoisen hyperaldosteronismien hoitoon.

(57) Sammandrag

Nya steroidföreningar av 20-spiroxanserien och deras analoger med öppen ring E med formeln I, i vilken -A-A- är gruppen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- eller -CH=CH-, R<sup>1</sup> är väte och R<sup>2</sup> α-orienterad lågalkoxikarbonyl, eller R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> är tillsammans en α- eller β-orienterad metylenrest, -B-B- är gruppen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- eller en α- eller β-orienterad grupp -CH-CH<sub>2</sub>-CH-, X är två väteatomer eller oxo, Y<sup>1</sup> och Y<sup>2</sup> är tillsammans syrabrygga -O- eller Y<sup>1</sup> är hydroxyl och Y<sup>2</sup> är hydroxyl, lågalkoxi eller, då X är H<sub>2</sub>, också lågalkanoyloxi, samt salter av föreningar, i vilka X är oxo och Y<sup>1</sup> är hydroxyl, är effektiva aldosteron-antagonister med minimal biverkan, varför de är lämpliga för terapi av alla former av hyperaldosteronism.

20-spiroksaanit ja analogit, joilla on avattu rengas E, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden farmaseuttiset valmisteet - 20-spiroxaner och analoger, som innehåller en öppen ring E, förfarande för deras framställning samt dessa innehållande farmaceutiska preparat

Keksintö koskee uusia kaavan I mukaisia 20-spiroksaaneja ja analogisia yhdisteitä, joissa on avattu, happea sisältävä rengas E,



jossa -A-A- on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 10  $\text{R}^1$  on vety ja  $\text{R}^2$   $\alpha$ -orientoitunut alempialkoksikarbonyyli, tai  
 $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  yhdessä on  $\alpha$ - ja  $\beta$ -orientoitunut metyleenitähde,  
 -B-B- on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -orientoitunut ryhmä  
 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ,  
 X on kaksi vetyatomia tai okso,  
 15  $\text{Y}^1$  ja  $\text{Y}^2$  yhdessä on happisilta -O- tai  
 $\text{Y}^1$  on hydroksyyli ja  $\text{Y}^2$  on hydroksyyli, alempialkoksi tai,  
 kun X on  $\text{H}_2$ , myös alempialkanoyylioksi, sekä yhdisteiden,  
 joissa X on okso ja  $\text{Y}^2$  on hydroksyyli, ts. vastaavien 17 $\beta$ -  
 hydroksi-21-karboksyylihappojen suoloja.

20 Keksintö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi ja näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia sekä tällaisten koostumusten valmistusmenetelmää. Keksintö koskee myös mainittujen yhdisteiden ja koostumusten terapeuttista käyttöä, erityisesti aldosteroni-antagonistisina diureettisina aineina ja vastaavia, lämminveristen, ennen kaikkea ihmisten lääketieteellisiä hoitomenetelmiä, joissa käytetään terapeuttisesti tehokasta määrää tällaista yhdistettä pelkästään tai farmaseuttisen koostumuksen

muodossa poistettaessa tai lievitettäessä sairauksia, jotka liittyvät hyperaldosteronismiin.

Ellei toisin mainita, sisältävät tässä selityksessä maininnalla "alempi" merkityt orgaaniset tähteet korkeintaan  
5 7, mieluummin 1-4 hiiliatomia.

Alempialkoksikarbonyylitähde on mieluummin sellainen, joka johdetaan 1-4 hiiliatomia sisältävästä alkyylistä, kuten metyylistä, etyylistä, propyylistä, isopropyylistä, butyylistä, isobutyylistä, sek.-butyylistä ja tert.-butyylistä;  
10 erityisen edullinen on metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli ja isopropoksikarbonyyli. Alempialkoksitähde on mieluummin sellainen, joka johdetaan jostain edellä mainitusta,  $C_1-C_4$ -alkyyli-  
15 tähteestä, erityisesti primäärisestä; erityisen edullinen on metoksi. Alempialkanoyylitähde on mieluummin sellainen, joka johdetaan suoraketjuisesta, 1-7 hiiliatomia sisältävästä alkyylistä; erityisen edullinen on formyyli ja asetyyli.

Metyleenisilta 6,7- ja/tai 15,16-asemassa on mieluummin  $\beta$ -orientoitunut.

20 Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O-.

E erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X tarkoittaa oksoa.

25 Kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa  $R^1$  tarkoittaa vetyä,  $R^2$  alempialkoksikarbonyyliä ja X oksoa, erityisen edullisia ovat sellaiset, joissa  $Y^1$  yhdessä  $Y^2$ :n kanssa tarkoittaa happisiltaa -O-.

30  $17\beta$ -hydroksi-21-karboksyylihapot voivat, kuten jo edellä mainittiin, olla myös suolojensa muodossa. Kysymykseen tulevat erityisesti metalli- ja ammoniumsuolat, kuten alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalsium-, magnesium- ja mieluummin kaliumsuolat tai ammoniumsuolat, jotka johdetaan ammoniakista tai sopivasta, mieluummin fysiologisesti hyväksyttävästä, orgaanisesta, tyyppiä sisältävästä  
35 emäksestä. Tällaisina emäksinä tulevat kysymykseen sekä amii-

nit, esim. alempialkyyliamiinit (kuten trietyyliamiini), hydroksialempialkyyliamiinit (kuten 2-hydroksietyyliamiini, di-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiini), sykloalkyyliamiinit (kuten disykloheksyyliamiini) tai bent-

5 syyliamiinit (kuten bentsyyliamiini ja N,N'-dibentsyyliety-

leenidiamiini), että myös tyyppiä sisältävät, heterosykliset

yhdisteet, esim. sellaiset, jotka ovat aromaattisluontoisia

(kuten pydiriini tai kinoliini), tai sellaiset, joilla on

ainakin osittain tyydytetty, heterosyklinen rengas (kuten

10 N-etyylipiperidiini, morfoliini, piperatsiini tai N,N'-dime-

tyylipiperatsiini).

Edullisiin yhdisteisiin kuuluvat myös alkalimetallisuo-

lat, erityisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R<sup>1</sup>

ja R<sup>2</sup> yhdessä tarkoittavat metyleeniryhmää tai ennen kaikkea

15 R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyä ja R<sup>2</sup> alempialkoksikarbonyyliä, jolloin

X tarkoittaa oksoa ja Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> kumpikin hydroksyyliä, kalium-

suolat.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat

esim. seuraavat:

- 20 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-
- dioni,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -etoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-
- dioni,
- 25 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -isopropoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-
- 3,21-dioni,
- sekä kaikkien näiden yhdisteiden 1,2-dehydro-analogit,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bismetyleeni-20-spiroks-4-eeeni-
- 30 3,21-dioni,
- sekä kaikkien näiden yhdisteiden 1,2-dehydro-analogit,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-17 $\beta$ -hydroksi-3-okso-pregn-
- 4-eeeni-21-karboksyylihappo,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -etoksikarbonyyli-17 $\beta$ -hydroksi-3-okso-pregn-
- 35 4-eeeni-21-karboksyylihappo,
- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -isopropoksikarbonyyli-17 $\beta$ -hydroksi-3-okso-
- pregn-4-eeeni-21-karboksyylihappo,

- 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metyleeni-3-okso-pregn-4-  
eeni-21-karboksyylihappo,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-3-okso-pregn-4-  
eeni-21-karboksyylihappo,  
5 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bismetyleeni-3-okso-  
pregn-4-eeni-21-karboksyylihappo,  
sekä alkalimetallisuolat, ennen kaikkea jokaisen tällaisen  
hapon kaliumsuola ja myös jokaisen mainitun karboksyylihapon  
tai sen suolan vastaava 1,2-dehydro-analogi,  
10 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-3,21-diokso-20-spiroks-4-  
eeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappometyyliesteri, -etyyliesteri ja -iso-  
propyyliesteri,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-3,21-diokso-20-spiroksa-1,4-  
dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappometyyliesteri, -etyyliesteri ja  
15 -isopropyyliesteri,  
kuten myös 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-3-okso-20-spiroks-4-eeni-7 $\alpha$ -karbok-  
syylihappo-metyyliesteri, -etyyliesteri ja -isorpopyyliesteri,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-en-3-oni,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bismetyleeni-20-spiroks-4-en-20-  
20 oni,  
edelleen myös 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\alpha$ -(3-hydroksipropyyli)-3-okso-  
androst-4-eeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappo-metyyliesteri, -etyyli-  
esteri ja -isopropyyliesteri,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -(3-hydroksipropyyli)-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -  
25 metyleeni-androst-4-en-3-oni,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -(3-hydroksipropyyli)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -me-  
tyleeni-androst-4-en-3-oni,  
9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -(3-hydroksipropyyli)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bismetyleeni-androst-4-en-3-oni, myös mainittujen  
30 androstan-yhdisteiden 17 $\alpha$ -(3-asetoksipropyyli)- ja 17 $\alpha$ -(3-  
formyylioksipropyyli)-analogit,  
sekä myös androst-4-en-3-oni- ja 20-spiroks-4-en-3-oni-sarjan  
kaikkien mainittujen yhdisteiden 1,2-dehydro-analogit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat edullisia, biolo-  
35 gisia ominaisuuksia ja ovat siten arvokkaita, farmaseuttisi-  
na aktiiviaineina. Niillä on voimakas aldesteroni-antagonis-  
tinen vaikutus siten, että ne alentavat ja normalisoivat

aldosteronin välityksellä edullista ylimääräistä natrium-rentiä ja kalium-eksretiota. Lisäksi niillä on kaliumia säästävinä diureettisina aineina tärkeä käyttö terapiassa, esim. hoidettaessa hypertensiota, sydämen toiminnan vajavuutta tai maksakirroosia.

Aldosteroni-antagonistisen vaikutuksen omaavat 20-spiroksaanijohdannaiset ovat tunnettuja, vrt. esim. Fieser ja Fieser: Steroids; sivu 708 (Reinhold Publ. Corp., New York 1959) ja brittiläinen patentti n:o 1 041 534; tunnettuja ovat myös analogisesti tehokkaat 17 $\beta$ -hydroksi-21-karboksyylisäavat ja niiden suolat, vrt. esim. US-patentti 3 849 404. Tähän saakka terapiassa käytetyillä vastaavilla yhdisteillä on kuitenkin ollut se huomattava haittapuoli, että niillä aina on esiintynyt tietty seksuaali-spesifinen aktiviteetti, joka tavallisessa, pitkäaikaisessa terapiassa ennemmin tai myöhemmin on vaikuttanut häiritsevästi. Erityisesti ei-toivottuja häiriöitä ovat tällöin olleet tunnettujen antialdosteroni-valmisteiden antiandrogenivaikutus.

Nyt on kuitenkin huomattu, että edellä kuvatuilla kaavan I mukaisilla 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-yhdisteillä yllättävällä tavalla nämä sivuvaikutukset ovat huomattavasti vähäisemmät, vaikka niillä on täysin säilynyt analogisesti rakentuneiden 9,11-asemassa substituotomien yhdisteiden edullinen anti-aldosteroni-vaikutus.

Niinpä esim. adrenaali-ektomisoiduilla urosrotilla Kawaga-testissä (Kawaga et al., Proc.Soc-Exptl.Biol.Med. (N.Y.) 115, 837-840 (1964)) 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-ene-3,21-dioni osoittaa koko testatulla annosalueella 1-10 mg/kg yhtä suurta, ei kuitenkaan voimakkaampaa, aldosteroni-antagonistista aktiivisuutta, kuin vastaava 9,11-substituoinaton vertailuaine 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-ene-3,21-dioni (J.F.Zawadzki et al., US-patentti 3 849 404). Sitä vastoin ensiksi mainittu yhdiste spesifisessä, kvantitatiivisessa in vitro testissä, jossa antiandrogenisen vaikutuksen mittapuuna pidetään testattavan yhdisteen sitoutumista androgeeni-reseptoriin rotan ventraalisen prostatan homogenaatissa, osoittautuu olevan noin 20 kertaa (2-tuntisen

testiajan kuluttua) - jopa 27-kertaa (20-tuntisen testiajan jälkeen) heikommin sitoutuva kuin edellä mainittu vertailuyhdiste.

### Koeselostus (1)

#### Testatut yhdisteet:

- Spironolaktoni - 7 $\alpha$ -asetyyli-20-spiroks-4-teeni-3,21-dioni
- Prorenoni - 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-teeni-3,21-dioni
- Mexrenoni - 7 $\alpha$ -metoksykarbonyyli-20-spiroks-4-teeni-3,21-dioni
- Epoksiprorenoni - 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-1,4-teeni-3,21-dioni
- Epoksimegrenoni - 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksykarbonyyli-20-spiroks-4-teeni-3,21-dioni

Koe 1 Suhteellinen sitoutumisaffiniteetti androgeeni- ja progesteronireseptoreihin in vitro.

Menetelmät: Androgeenireseptorin valmistamiseksi kastroiduilta rotilta irrotettiin 21-27 tuntia kastroinnin jälkeen ventraalinen prostata. Progesteronireseptorin valmistamiseksi kastroiditiin 2,0 - 2,5 kiloa painavia naaraskaniineja ("Belgischer Hase") ja kuuden päivän kuluttua tästä ne käsiteltiin kolmella päivittäisellä 10  $\mu$ g/kg/päivä estroniannoksella, tästä edelleen viikon kuluttua eläimet tapettiin ja kohtu poistettiin. Elimet murskattiin ja homogenoitiin vesiliuoksessa, joka sisälsi (millimolaarisina konsentraatioina) 10 mmoolia  $\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{K}_2\text{HPO}_4$ , 1 mmoolin etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, 50 mmoolia natriummolybdaattia ja 1 mmoolin merkaptotaetania pH:ssa 7,5. Homogenaattia sentrifugoitiin 30 minuuttia 30 000 x g:ssä ja supernatanttia inkuboitiin vastaavan radioaktiivisesti leimatun ligandin kanssa, so.

[<sup>1</sup>H]-metyleenitrienolonin (0,5 nanomoolia) androgeeninä tai vastaavasti [<sup>1</sup>H]-progesteronin (1 nanomooli) keltarauhashormonina ja testattavan yhdisteen läsnäollessa tai ilman sitä, ja lisäksi 50 nanomoolia kortisolia estämään kortikosteroidiin sitoutuvan globuliinin sitoutumisen. - Testatun aineen suhteellinen sitoutumisaffiniteetti laskettiin vertaamalla sitä konsentraatiota, joka aiheuttaa 50%:isen eston, standardin konsentraatioon. Tulokset on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1 Suhteellinen sitoutumisaffiniteetti androgeeni- ja progesteronireseptoreihin in vitro.

Tehoaine	Androgeenireseptori	Progesteronireseptori (Progesteroni = 1)
Spirolaktoni	$9,1 \times 10^{-3} \pm 16,5 \% (7)$	$7,0 \times 10^{-3} \pm 11,0 \% (5)$
Prorenoni	$1,9 \times 10^{-3} \pm 22,6 \% (4)$	$1,2 \times 10^{-1} \pm 20,2 \% (5)$
Epoksiprorenoni	$2,4 \times 10^{-4} \pm 14,6 \% (4)$	$8,3 \times 10^{-3} \pm 9,8 \% (5)$
Mexrenoni	$1,1 \times 10^{-3} \pm 12,7 \% (5)$	$1,2 \times 10^{-3} \pm 21,7 \% (5)$
Epoksimegrenoni	$7,6 \times 10^{-6} \pm 26,3 \% (6)$	$< 5 \times 10^{-5a} (5)$

a) Huonon liukenevuuden vuoksi koeolosuhteissa tämä lukuarvo on vaikea määrittää

(Havainnollisuuden vuoksi on keskivirhe ilmaistu prosentuaalisena poikkeamana; suluissa oleva luku ilmoittaa määrittysten lukumäärän.)

## Koe 2 Antimineralokortikoidivaikutus rotassa

Käytettiin tavanomaisia Kagawa-menetelmiä. Urosrotilta (IVA: SDIV) poistettiin molemmat lisämunuaiset ja niille annettiin 4-12 päivän ajan juomavettä, jossa oli 1 % NaCl:a. Päivää ennen koetta eläimille annettiin kaksi kertaa kulloinkin 20 ml/kg 0,85%:ista NaCl-liuosta ja viimeisten 16 tunnin aikana niille ei annettu mitään ravintoa, ainoastaan juomavettä niin



paljon kuin ne halusivat. 30 minuuttia testattavan yhdisteen antamisen jälkeen annettiin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  aldosteronia s.c. ja 20 ml/kg 0,85%:ista NaCl-liuosta p.o. Seuraavien neljän tunnin aikana kerättiin virtsa ja  $\text{Na}^+$  ja  $\text{K}^+$  määritettiin liekkifotometrillä. Tulokset on koottu kuvioon 1.

### Koe 3 Keltarauhashormonivaikutus

Keltarauhashormonivaikutus testattiin Claubergin ja McPhailin klassisilla menetelmillä käyttäen kastroituja, estrogeenilla esikäsiteltyjä infantiileja kaniininaaraita, jotka olivat rotua "Belgischer Hase" ja painoivat 900-1200 g. Koe-eläimille annettiin neljänä peräkkäisenä päivänä kerran päivässä tehoainetta alkoholisuspensionä mahasondin avulla. Arvioimalla kohdun limakalvomutokset määritettiin positiivisiksi sellaiset muutokset, joille saatiin McPhail-arvo, joka oli suurempi kuin 2. Tulokset on koottu kuvioon 2.

### Koe 4 Antiandrogeenivaikutus kastroiduissa, testosteronilla käsitellyissä rotissa

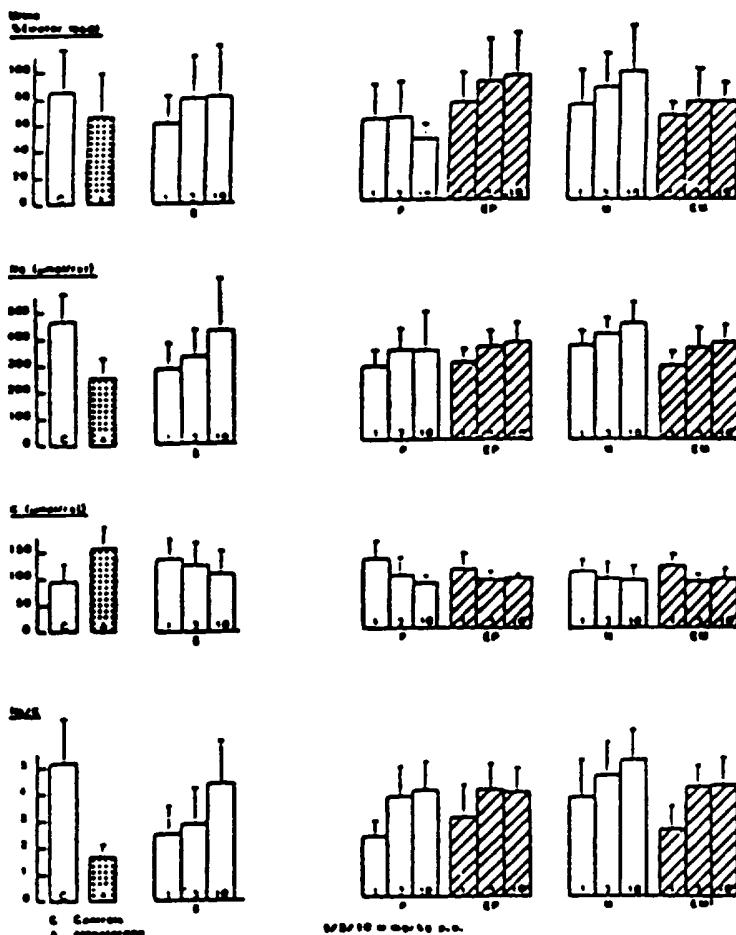
Kastroiduille infantiileille urosrotille (Tif: RA/f:SPF), jotka painoivat n. 50 g, annettiin seitsemän päivän aikana kastroidin jälkeen kerran päivässä 0,3 mg/kg testosteronipropionaattia s.c. Samana aikana eläimille annettiin myös kolme kertaa päivässä joko testattavaa ainetta vesisuspensionä tai plaseboa mahasondin avulla. Yhden päivän kuluttua käsittelyn loppumisesta eläimet tapettiin ja elimet eristettiin ja punnittiin. Antiandrogeenivaikutus määritettiin käsiteltyjen eläinten ja kontrollieläinten vastaavien elinten painon erona. Tulokset on koottu kuvioon 3.

### Kuvio 1

Epoksijohdannaisten ja niiden substituoimattomien perusyhdisteiden antimineralokortikoidivaikutus rotissa, joilta on

poistettu molemmat lisämunuaiset (Kagawa-koe) (keskiarvo  $\pm$  standardipoikkeama)

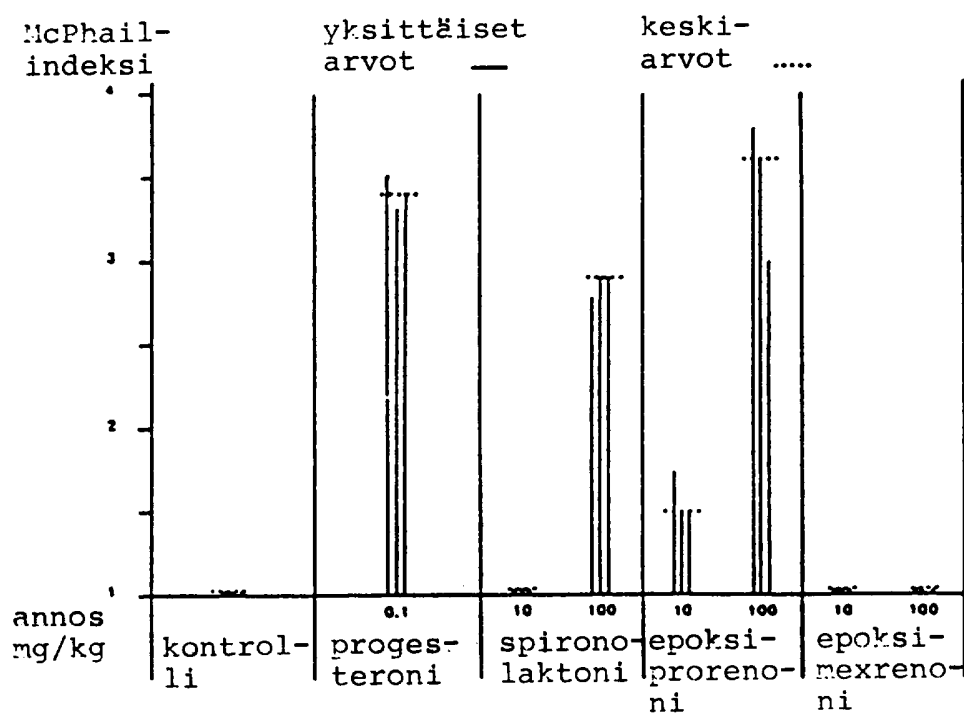
S = spironolaktoni    P = prorenoni    M = mexrenoni  
EP = epoksiprorenoni    EM = epoksimexrenoni



Urine (water load) = virtsa (vesikuormitus)  
Controls = kontrollieläimet

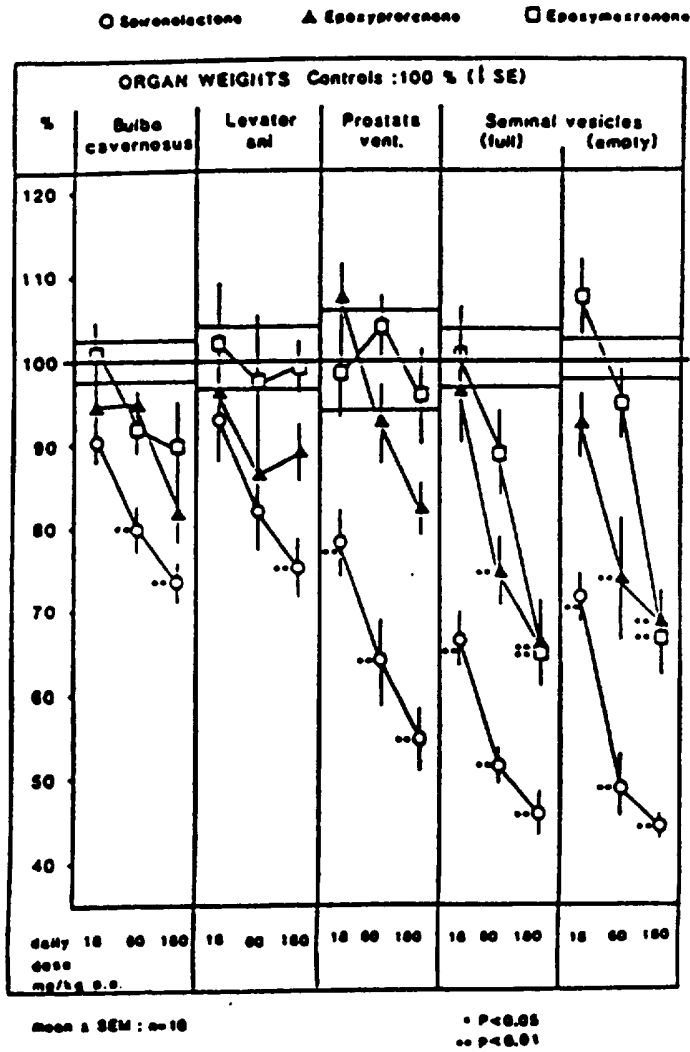
### Kuvio 2

Keltarauhashormonivaikutus (Clauberg-koe) kastroiduissa, estrogeenilla käsitellyissä infantiileissa kaniininaaraissa, kun neljänä päivänä on annettu p.o. spironolaktonia, epoksiprorenonia ja epoksimexrenonia. (Kontrolliryhmälle annettiin progesteronia s.c.)



**Kuvio 3**

Antiandrogeenivaikutus kastroiduissa, testosteronipropionaattilla käsitellyissä rotissa, kun on annettu spironolaktonia, epoksi-*prorenonia* ja epoksi-*mexrenonia* 3 kertaa päivittäin p.o. seitsemän päivän aikana (keskiarvo  $\pm$  standardipoikkeama:  $n = 10$ ).



- Organ Weights - elinten paino
- Controls - kontrollieläimet
- Prostata vent. - ventraalinen prostata
- Seminal vesicles - rakkularauhaset
- full - täysi
- empty - tyhjä
- daily dose - päiväannos

## Koeselostus (2)

### Testatut yhdisteet:

- Yhdiste A:  $9\alpha, 11\alpha$ -epoksi- $6\beta, 7\beta$ -metyyleeni-20-spiroks-1,4-dieeni-3,21-dioni  
Yhdiste B:  $9\alpha, 11\alpha$ -epoksi- $6\beta, 7\beta; 15\beta, 16\beta$ -bis-metyyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni  
Yhdiste C:  $9\alpha, 11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -metoksikarbonyyli- $15\beta, 16\beta$ -metyyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni  
Yhdiste D: Epoksimeprenoni  
Yhdiste E: Epoksiporenoni

### Koetulokset:

#### Taulukko 1

12

Koeyhdiste	Suhteellinen sitoutumisaffiniteetti koeselostuksen (1) kokeen 1 mukaan	Aktiivisuus (mg/kg) koeselostuksen (1)	Suht. sit.affini- teetti mineralokor-
A	$2,8 \times 10^{-5} \%$		$2,3 \times 10^{-2} \%$
B	- o)	$1,0 \times 10^{-3} \%$	$0,6 \times 10^{-1} \%$
C	- o)	$4,5 \times 10^{-2} \%$	$1,9 \times 10^{-2} \%$
D	$7,6 \times 10^{-6} \%$	- o)	$5,1 \times 10^{-3} \%$
E	$2,4 \times 10^{-4} \%$	$< 5 \times 10^{-3} \%$ +)	$1,2 \times 10^{-1} \%$

o) ei todettu

x) ei tutkittu

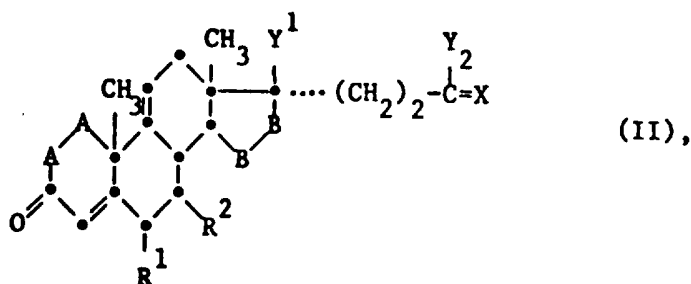
+) huonon liukenevuuden vuoksi vaikeasti määritettävissä

77669

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja analogisten yhdisteiden, joilla on samanlaiset karakteriset rakennetunnusmerkit, kemialliset nimet johdetaan seuraavalla tavalla tavallista nimitystä noudattaen: yhdisteet, joissa  $Y^1$  yhdessä  $Y^2$ :n kanssa tarkoittaa -O-, johdetaan 20-spiroksaanista (esim. kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa oksoa ja  $Y^1$  yhdessä  $Y^2$ :n kanssa -O-, johdetaan 20-spiroksan-21-onista); yhdisteet, joissa sekä  $Y^1$  että  $Y^2$  on hydroksyyli ja X on okso, johdetaan 17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -pregnaani-21-karboksyylilihaposta; ja yhdisteet, joissa sekä  $Y^1$  että  $Y^2$  ovat hydroksyyli ja X tarkoittaa kah-  
ta vetyatomia, johdetaan 17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -(3-hydroksipropy-  
li)-androstaanista. Koska sykliset ja avoketjuiset muodot, ts. laktonit tai 17 $\beta$ -hydroksi-21-karboksyylilihapot ja niiden suolat ovat niin läheisessä suhteessa toisiinsa, että viimeksi mainittujen voidaan katsoa olevan ainostaan ensiksi mainittujen hydratoitu muoto, on edellä esitettyssä ja jäljempänä seuraavassa, mikäli ei muuten erityisesti mainita, sekä kaavan I mukaisilla lopputuotteilla että myös analogisesti rakentuville lähtöaineilla ja välituotteilla ymmärrettävä tarkoitettavan kulloinkin kaikkia mainittuja muotoja yhdessä.

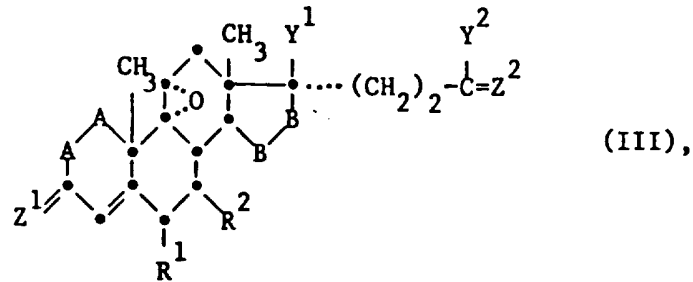
Alussa kuvatut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla analogiamenetelmillä, esim. siten, että

a) kaavan II mukainen yhdiste



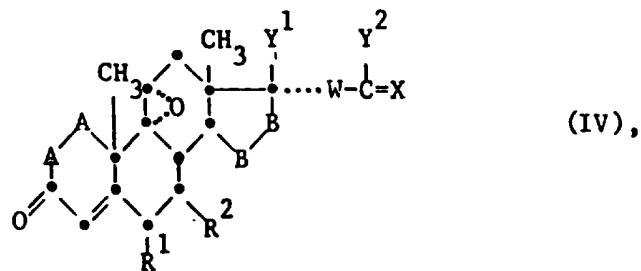
jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään peroksihapolla, tai

b) kaavan III mukainen yhdiste



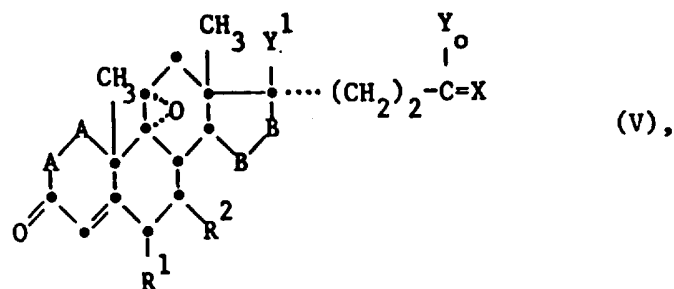
jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä ja ainakin toinen symboleista Z<sup>1</sup> ja Z<sup>2</sup> tarkoittaa hydroksyyliä yhdessä vedyn kanssa ja toinen tarkoittaa samaa tai oksoa, tai symboli Z<sup>2</sup> voi tarkoittaa myös kahta vetyatomia, käsitellään hapetusaineella, tai

c) yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan IV mukainen yhdiste



jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja W ryhmää -CH=CH- tai -C≡C-, hydrataan sivuketjun useampiarvoisen sidoksen tyydyttämiseksi, tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O- ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan V mukainen yhdiste

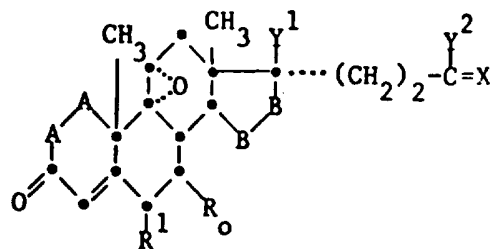


jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja Y<sub>0</sub> poistoryhmää, syklisoidaan

lohkaisemalla ryhmä  $Y_0$  pois, tai

e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^1$  tarkoittaa vetyä ja  $R^2$  alempialkoksikarbonyyliryhmää ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan VI mukainen yhdiste

5

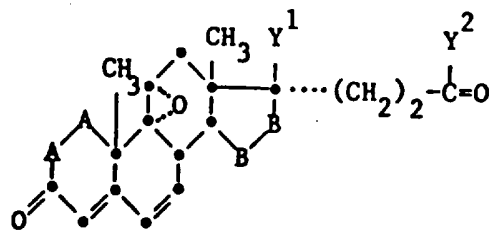


(VI),

jossa A-A, B-B, X,  $Y^1$  ja  $Y^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä,  $R^1$  tarkoittaa vetyä ja  $R_0$  vapaata karboksyyliä, tai tällaisen yhdisteen suola muutetaan esteriksi, tai

f) yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^1$  ja  $R^2$  yhdessä tarkoittavat metyleenisiltaa ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan VII mukaiseen yhdisteeseen

10



(VII),

jossa A-A, B-B, X,  $Y^1$  ja  $Y^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, liitetään metyleeniryhmä, ja haluttaessa,

g) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa -A-A- tarkoittaa  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ :ta, käsitellään dehydrausaineella 1,2-kaksois-sidoksen muodostamiseksi, ja/tai

15

h) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin tarkoittavat hydroksyyliä, syklisoidaan vettä pois-lohkaisemalla kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa, ja/tai

20

i) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa



kahta vetyatomia, hapetetaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa X tarkoittaa oksoa, ja/tai

5 j) saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa X tarkoittaa kahta vetyatomia ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin tarkoittavat vapaata hydroksyyliiryhmää, pääteasemassa olevan hydroksyyliiryhmä asyloidaan, ja/tai

10 k) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa oksoa,  $Y^1$  tarkoittaa hydroksyyliä, ja  $Y^2$  hydroksyyliä tai alempialkoksia, tai molemmat yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O-, muutetaan vastaavan kaavan I mukaisen  $17\beta$ -hydroksi-21-karboksyylihapon, jossa X tarkoittaa oksoa ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin tarkoittavat hydroksyyliä, suolaksi, ja/tai tällainen suola muutetaan vapaaksi hapoksi ja/tai vapaa happo tai sen suola muutetaan alempialkyliesteriksi.

15 Menetelmämuunnos a), ts. 9(11)-kaksoissidoksen epoksidointi tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä kaavan II mukainen lähtöaine peroksihapolla, mieluummin orgaanisella peroksihapolla, esim. alifaattisella peroksihapolla, kuten erityisesti permuurahaishapolla tai peretikkahapolla tai mieluummin aromaattisella peroksihapolla. Viimeksi  
20 mainituista käytetään mieluummin perbentsoehappoa tai substituotua perbentsoehappoa, kuten m-klooriperbentsoehappoa tai monoperoksiftaalihappo (perftaalihappoa). Reaktio suoritetaan edullisesti inertissä, orgaanisessa liuottimessa, esim.  
25 alkaanissa, kuten pentaanissa, heksaanissa tai heptaanissa, halogenoidussa alempialkaanissa, kuten erityisesti metyleenikloridissa, kloroformissa tai 1,2-dikloorietaanissa tai avoketjuisessa tai sykliisessä eetterissä, kuten erityisesti dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa,  
30 tai näiden tarkoituksenmukaisessa seoksessa. Reaktiolämpötila ei yleensä saa kohota yli sen lämpötilan, jossa reaktioaineen spontaani hajoaminen tapahtuu nopeammin kuin epoksidointireaktio, etupäässä työskennellään huoneen lämpötilassa tai mieluummin sen alapuolella aina noin  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa, erityisesti  $-10 - +10^{\circ}\text{C}$ :ssa.  
35

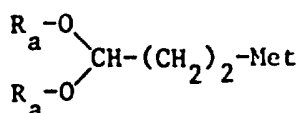
Kaavan II mukaiset lähtöaineet, mikäli ne eivät ole tunnettuja, voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla analogiamenetelmillä, esim. analogisesti seuraavassa kuvattujen me-

netelmämuunnosten b)-k) tai niiden kombinaatioiden mukaisesti, lähtemällä tunnetuista lähtöaineista, esim. vastaavasti substituoituista androstaanisarjan 17-oksojohdannaisista, muodostamalla tavanomaisesti 3-hydroksyylipropyyli-sivuket-  
5 ju tai spiro-rengas. Vaihtoehtoisesti voidaan myös poistaa vettä yhdisteestä, joka on analoginen kaavan I mukaisen yhdisteen kanssa, mutta joka 9,11-epoksirenkaan sijasta sisältää 11 $\alpha$ - tai 11 $\beta$ -hydroksyyli-ryhmän; 11-hydroksiyhdiste voidaan saada esim. 9,11-substituimaton yhdiste mikrobiologi-  
10 sesti hydroksyloimalla.

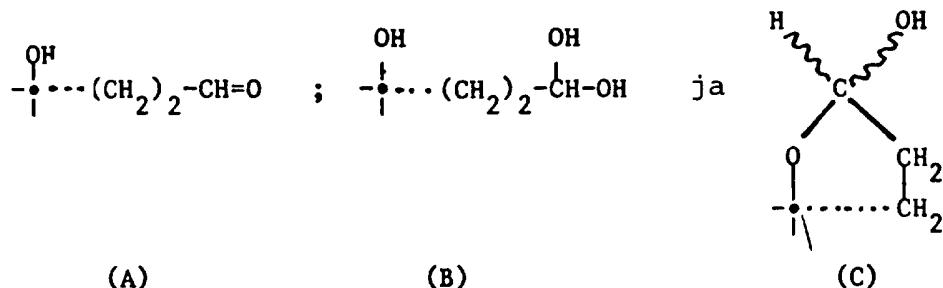
Menetelmämuunnos b) suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla käyttäen tavanomaisia hapetusaineita ja -menetelmiä, jotka ovat sopivia hydroksyyli-ryhmän muuttamiseen oksoryhmäksi. Edullisina hapetusaineina käytetään tällöin 6-arvoisia kromiyhdisteitä, kuten kromitrioksidia, kromihappoa ja  
15 sen metallisuoloja, erityisesti alkalimetallisuoloja ja edullisena reaktioväliaineena alempialkaanikarboksyylihappoja, kuten etikka- ja propionihappoa tai pyridiiniä tai asetonia, mahdollisesti halogenoidulla alempialkaanilla, kuten dikloorimetaanilla tai kloroformilla laimentaen. Reaktio-olot voidaan lähemmin määritellä lähtöaineen hydroksyyli-ryhmän ja tuotteen oksoryhmän luonteesta riippuen: allyylisen 3-hydroksyyli-ryhmän hapetuksessa ovat lievät olot edulliset, kuten  
20 jäädyttäminen lämpötilaan, joka on alle huoneen lämpötilan, esim. noin -10 - +10°C:seen; karboksyyliryhmäksi hapetettaessa, sen ollessa vapaa tai laktonisoitu karboksyyliryhmä, ovat energiset olot tarkoituksenmukaiset, kuten pidennetty reaktioaika, reaktiolämpötilan ollessa suunnilleen huoneen lämpötila tai sen yli (aine 50°C:seen asti) ja/tai hapetusaineen  
25 liuottimen ollessa vesipitoinen rikkihappo (esim. 8N-liuoksen muodossa niin sanottuna Jones-reagenssina). Vaihtoehtoisesti voidaan allyylinen 3-hydroksyyli-ryhmä hapettaa myös mangaanidioksilla halogenoidussa alempialkaanissa, kuten kloroformissa, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja reaktio-  
30 seoksen kiehumispisteen välillä, tai myös aluminiumisopropylaattilla ja ketonilla, kuten erityisesti asetonilla tai sykloheksanolilla, lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan

ja seoksen kiehumispisteen välillä.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet, mikäli ne eivät ole tunnettuja, saadaan steroidikemian sinänsä tunnetuilla menetelmillä, esim. menetelmämuunnoksissa a) ja/tai c)-k) kuvatuilla menetelmillä ja niiden tarkoituksenmukaisilla kombinaatioilla. Niinpä esim. kaavan III mukainen lähtöaine, jossa  $Z^1$  tarkoittaa oksoa ja  $Y^1$ ,  $Y^2$  ja  $Z^2$  tarkoittavat jokainen hydroksyyliä (jolloin viimeksi mainittu symboli sisältää vielä lisäksi vedyn), saadaan siten, että vastaava 17-oksoyhdiste saatetaan reagoimaan, samalla 3-oksoryhmä tilapäisesti suojaten, organometallijohdannaisen kanssa, jonka kaava on



jossa Met tarkoittaa alkalimetallia tai vastaavan Grignard-reagenssin halogeenimagnesiumryhmää ja  $R_a$ :t tarkoittavat kumpikin alempialkyyliä tai molemmat yhdessä tarkoittavat  $-CH_2-CH_2-$ :ta tai trimetyleeniä, ja oksosuojarahyhmä lohkaistaan pois. Saatu tuote on useamman tautomeerin seoksena, osittain myös hydratoituneissa muodoissa, vastaten osakaavoja



jotka kuitenkin käyttäytyvät hapetuksessa yhtenäisesti. Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa  $Z^1$  tarkoittaa  $-OH$ :ta yhdessä vedyn kanssa, saadaan aina silloin, kun vastaava 3-oksoyhdiste saatetaan tavalliselle pelkistysaineelle alttiik-

si, esim. samanaikaisesti 21-formyylin kanssa, viimeksi mainitun 21-karbaldehydin pelkistyksen yhteydessä kompleksisella hydridillä.

5 Myös menetelmämuunnos c) suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla, käyttäen tavanomaisia, katalyyttisen hydrauksen  
 10 hydrausaineita, yleisesti tunnetuissa reaktio-oloissa. Tällöin työskennellään käyttäen vetykaasua normaalissa tai korotetussa paineessa, heterogeenisten tai homogeenisten katalysaattoreiden läsnäollessa. Ensiksi mainittuina katalysaattoreina erityisen hyviä ovat hienoksi jaetut metalli, esim.  
 15 Raney-metallit, kuten Raney-nikkeli, tai halometallit, kuten palladium, platina tai rodium, jotka mahdollisesti on jaettu kantaja-aineelle, kuten kalsiumkarbonaatille tai bariumsulfaatille. Homogeenisina katalysaattoreina käytetään erityisesti kompleksisia rodiumyhdisteitä, esim. tris-(trifenyyli-  
 fosfiini)-rodium(I)kloridia. Olosuhteet valitaan siten, että 1,2- ja/tai 4,5-kaksoissidos eivät pelkisty mukana.

Kaavan IV mukaiset lähtöaineet, mikäli ne eivät ole tunnettuja, saadaan steroidikemian sinänsä tunnetuilla analogiamenetelmillä, esim. menetelmämuunnoksissa a), b) ja/tai  
 20 d)-k) kuvatuilla menetelmillä ja niiden tarkoituksenmukaisilla kombinaatioilla. Niinpä esim. kaavan IV mukainen lähtöaine, jossa W tarkoittaa tähdettä  $-C\equiv C$ , saadaan siten, että sopiva 17-oksoyhdiste saatetaan reagoimaan etinyyli-organometalliyhdisteen, erityisesti etinyyli-alkalimetalliyhdisteen,  
 25 esim. natrium- tai kaliumasetylidin tai erityisesti litiumasetylidin kanssa. Viimeksi mainitussa tapauksessa on erityisen edullista käyttää litiumasetylidiä kompleksinsa muodossa etyleenidiamiinin kanssa. Liitetty etinyylitähde  
 30 voidaan sen jälkeen toisessa vaiheessa karboksyloida siten, että siinä oleva vetyatomi korvataan karboksyyli-ryhmällä, käsittelemällä yhdiste Grignard-yhdisteellä, jonka jälkeen muodostunut  $\omega$ -magnesiumhalogenidi saatetaan reagoimaan hiilidioksidin kanssa. 3-oksoryhmä suojataan yleensä tavalliseen  
 35 tapaan näissä reaktioissa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää myös sopivaa propioli-hapon organometallijohdannaisista vastaavalla tavalla.

Puhtaasti muodollisesti, reaktiomekanismista välittä-  
mättä, tapahtuu menetelmämuunnoksessa d) poistoryhmän  $Y_O$  ja  
17 $\beta$ -hydroksyyli-ryhmän  $Y^1$  vetyatomien samanaikainen poisloh-  
kaisu, happisillan muodostamiseksi. Käytännössä tämä suori-  
5 tetaan sinänsä tunnetulla tavalla, sulkemalla tyydytetty  
furaanirengas orgaanisen kemian käyttökelpoisilla analogia-  
menetelmillä, jolloin reaktio-olojen ja -aineiden valinnas-  
sa on otettava huomioon kulloisenkin poistoryhmän  $Y_O$  spesi-  
fiset ominaisuudet.

10 Edullinen poistoryhmä  $Y_O$  kaavan V mukaisissa yhdisteis-  
sä, joissa X tarkoittaa oksoa, on aminoryhmä Am. Aminoryhmä  
Am on mieluummin tertiäärinen aminoryhmä, erityisesti dialem-  
pialkyyliaminoryhmä, kuten ennen muuta dimetyyliamino- ja di-  
etyyliaminoryhmä, ja se muodostaa viereisen karbonyyli-ryhmän  
15 kanssa mahdollisesti N,N-disubstituoidun 21-karboksiamidi-  
ryhmittymän  $-C(=O)-Am$ , jossa Am tarkoittaa samaa kuin edellä.  
Tällaisen lähtöaineen muuttaminen kaavan I mukaiseksi lakto-  
niksi, jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa  $-O-$   
ja X tarkoittaa oksoa, tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla  
20 happamilla aineilla, mieluummin käsittelemällä happamalla  
H-vaiheen ioninvaihtajalla. - Amidinen lähtöaine voidaan val-  
mistaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. vastaava 17-okso-  
yhdiste, 3-oksoryhmä samalla tilapäisesti suojaten (esim.  
ketaalina tai tioketaalina) dimetyylisulfoniummetylideenissä  
25 saatetaan reagoimaan esim. US-patentissa 3 320 242 kuvatun  
menetelmän mukaisesti ja saatu 17 $\beta$ ,20-epoksi-17 $\alpha$ -metyyli-  
steroidi kondensoidaan sinänsä tunnetulla tavalla N,N-dialemp-  
pialkyyliasetamidin  $\alpha$ -karbanionin kanssa (tai alkalimetallil-  
la, kuten natriumilla tai litiumilla metyyllissä metalloidun  
30 N,N-dialempialkyyliasetamidin kanssa).

Eräs toinen edullinen poistoryhmä  $Y_O$ , joka on erityi-  
sen sopiva yhdisteisiin, joissa X tarkoittaa kahta vetyato-  
mia, on kvaternäärinen ammoniumryhmä  $Am^+$  emäksen muodossa;  
mieluummin ryhmä  $Am^+$  on trialempialkyyliammoniumryhmä, kuten  
35 erityisesti trimetyyliammoniumryhmä. Kaavan V mukaisen kva-  
ternäärisen emäksen, jossa X tarkoittaa kahta vetyatomia ja  
 $Y_O$  on  $Am^+OH^-$ , syklistointi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi,

jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa, tapahtuu kuumentamalla emäs hajoamislämpötilaan, mahdollisesti korkealla kiehuva, orgaanisessa liuottimessa, kuten etyleeniglykolissa. Vastaava lähtöaine voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Sitä varten vastaava 17-oksoyhdiste käsitellään, samalla 3-oksoryhmä tilapäisesti, tavanomaiseen tapaan suojaten, kaavan  $R_C-(CH_2)_3-M$  mukaisella organometalliyhdisteellä, jossa M tarkoittaa ryhmittymää  $MgX$ , jossa X on halogeeniatomi, tai M tarkoittaa alkalimetalliatomia, erityisesti litiumia, ja  $R_C$  tarkoittaa dialempialkyyliaminoryhmää, mieluummin dimetyyliaminoryhmää. Tällöin muodostuva 17 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -(3-dialempialkyyliaminopropyli)-yhdiste muutetaan sen jälkeen vastaavaksi kvaternääriseksi trialempialkyyliammoniumsuolaksi, liittämällä siihen vahvan hapon alempialkyyliesteri, esim. alempialkyyli-sulfaatti tai alempialkyylihalogeenidi, kuten erityisesti metyylijodidi. Tästä yhdisteestä vapautetaan vastaava kvaternäärinen emäs, käsittelemällä yhdistettä vahvalla emäksellä, mieluummin metallihydroksidilla, esim. hopeahydroksidilla tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidilla, kuten kalium-, natrium- tai bariumhydroksidilla.

Eräs toinen edullinen poistoryhmä  $Y_O$  kaavan V mukaisissa yhdisteissä, joissa X tarkoittaa kahta vetyatomia, on reaktiokykyinen, esteröity hydroksyyli-ryhmä. Esterin muodostava komponentti on tällöin, esim. happea sisältävä, epäorgaaninen happo, kuten rikkihappo, rikkihapoke, fosforihappo, fosforihapoke tai näiden substituoitu johdannainen, jossa yksi tai useampi hydroksyyli-ryhmä on korvattu halogeenilla, erityisesti kloorilla (ts. happotähde, joka on tyypiltään  $ClSO_2-$ ,  $ClSO-$ ,  $Cl_2P-$ ,  $Cl_2P(=O)-$  tai  $Cl_4P-$ ) tai happea sisältämätön, epäorgaaninen happo, erityisesti halogeenivetyhappo, kuten kloori-, bromi- tai jodivetyhappo, tai myös vahva orgaaninen happo, esim. oksaalihappo tai erityisesti sulfonihappo, kuten alifaattinen tai aromaattinen, karbosyklisen sulfonihappo, esim. erityisesti metaani-, etaani-, trifluorimetaani- tai bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonihappo. - Syklisointi, jossa tällainen reaktiokykyinen, esteröivä hydroksyyli-ryhmä lohkaistaan pois, suo-

ritetaan käsittelmällä yhdistettä epäorgaanisella tai orgaanisella, emäksisellä aineella. Epäorgaanisia emäksisiä aineita tähän tarkoitukseen ovat esim. alkali- ja maa-alkalimetallien hydroksidit, kuten natrium- tai kalium- tai barium- tai kalsium-  
5 hydroksidit sekä näiden suolat heikkojen, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, kuten erityisesti karbonaatit ja vetykarbonaatit tai asetaatit ja formiaatit. Orgaanisia emäksisiä aineita tähän tarkoitukseen ovat esimerkiksi ali-  
10 faattisluontoiset, tertiääriset emäkset, kuten tertiääriset amiinit, jotka johdetaan alempialkyyli- ja bentsyyliähteistä (esim. trietyyliamiini, bentsyyli-dimetyyliamiini, di-isopropylietyyliamiini, di-isopropylibentsyyliamiini, dibentsyyli-metyyliamiini tai dimetyylibutyliamiini) ja näiden heterosykliset, tyydytetyt analogit (esim. N-metyylipyrroli-  
15 diini, N-metyylipiperidiini, N-bentsyyli-piperidiini tai N,N'-dimetyylipiperatsiini) tai erityisesti aromaattiset, heterosykliset emäkset, kuten pyridiini ja sen C-metyloidut analogit (esim. kollidiini) tai kinoliini. - Tämän menetelmämuun-  
20 noksen eräs erityisen edullinen suoritusmuoto perustuu siihen, että reaktioseoksessa muodostunut reaktiokykyinen esteröity hydroksyyli-ryhmä lohkaistaa pois in situ, ts. välittömästi sen jälkeen kun se on samassa reaktioväliaineessa muodostettu esteröimällä kaavan I mukaisen yhdisteen pääteasemassa oleva hydroksyyli-ryhmä (ts. symbolilla  $Y^2$  esitetty  
25 ryhmä) reaktiokykyisellä happojohdannaisella emäksisessä väliaineessa. Reaktiokykyinen happojohdannainen on tällöin erityisesti happohalogenidi, kuten happokloridi, joka johdetaan jostain edellä mainitusta, happea sisältävästä epäor-  
gaanisesta ja orgaanisesta haposta. Tyypillinen tällainen  
30 reaktioaine on metaanisulfonkloridi ja aivan erityisen edullinen on p-tolueenisulfonkloridi, reaktioväliaineena tulee kysymykseen ennen muuta aromaattinen, heterosyklinen emäs, kuten pyridiini. Tällä tavalla kaavan I mukainen lopputuote, jossa X tarkoittaa kahta H-atomia ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  tarkoittavat  
35 kumpikin hydroksyyliä, syklisoidaan kaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi, jossa X tarkoittaa kahta H-atomia ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O-.

Menetelmämuunnos e) suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Tavallisesti suoritetaan kaavan VI mukaisen hapon muuttaminen toivotuksi kaavan I mukaiseksi esteriksi käyttäen jotain lukuisista, tavanomaisista esteröintimenetelmistä, esim. käsittelemällä alempialkanolilla tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella, mahdollisesti katalyysaattoreiden, erityisesti happokatalyysaattoreiden ja/tai vettä poistavien aineiden, esim. symmetrisesti substituoidun karbodiimidin, kuten esimerkiksi N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Happokatalyysaattoreina kysymykseen tulevat ennen kaikkea vahvat epäorgaaniset hapot, kuten rikki-, fosfori- ja perkloorihappo, sekä orgaaniset sulfonihapot, kuten metaani-, bentseeni- tai p-tolueenisulfonihappo; vastaavaa alkoholia käytetään ylimäärin, useimmissa tapauksissa sitä käytetään samanaikaisesti liuottimena. Vaihtoehtoisesti voidaan esteröidä myös diatsoalkaanilla, ennen muuta diatsometaanilla sinänsä tunnetulla tavalla, tai vapaa happo muutetaan reaktiokykyisen johdannaisensa muotoon, kuten kloridiksi tai anhydridiksi, esim. seka-anhydridiksi trifluorietikkahapolla ja tämän annetaan reagoida vastaavan alempialkanolin kanssa. - Kaavan VI mukaiset lähtöaineet, mikäli ne eivät ole tunnettuja, valmistetaan sinänsä tunnetuilla analogiamenetelmillä, esim. liittämällä syaanivety sopivan 3-okso-4,6-dieeniyhdisteen 6,7-kaksoissidokseen (ks. jäljempänä) ja syanoryhmä muutetaan tavanomaisella tavalla karboksyyli ryhmäksi (esim. hydrolyysillä tai pelkistyksellä formyyliryhmäksi ja lopuksi suoritetaan hapetus).

Menetelmämuunnos f) suoritetaan sinänsä tunnetuilla, tavanomaisesti käytetyillä analogiamenetelmillä, joissa metyleeniryhmä liitetään kaksoissidokseen. Liittäminen suoritetaan esim. erään edullisen muunnoksen mukaisesti siten, että kaavan VII mukainen 6,7-dehydroyhdiste saatetaan reagoimaan dimetyyliokso-sulfoniummetylidin kanssa. Tällä muunnoksella on myös erityisenä etuna, että se on erittäin stereospesifinen ja suurimmaksi osaksi muodostuu 6,7-metyleeniyhdisteitä, joilla metyleeniryhmä on useimmiten  $\alpha$ -konfiguraatiossa. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti esim. niin,



että inerttikaasu-, kuten typpi-atmosfäärissä ja kosteudelta suojaten natriumhydridin mineraaliöljysuspensio saatetaan kosketukseen trimetyylisulfoksoniumjodidin kanssa ja tähän lisätään dimetyylisulfoksidi, jonka jälkeen tapahtuu dimetyyliokso-sulfoniummetylidin muodostuminen. Tähän in situ valmistettuun reagenssiin lisätään 6,7-tyydyttämätön steroidilähtöaine mooli-suhteessa (reagenssi:steroidi) noin 1:1-5:1. Reaktioon annetaan tapahtua noin huoneen lämpötilassa ja reaktioseos käsitellään vedellä, jonka jälkeen steroidi eristetään tavallisilla menetelmillä. Sellaisilla lopputuotteilla, jotka sisältävät alkaliherkkiä ryhmiä, kuten laktoni- tai esteriryhmiä, suoritetaan reaktioseoksen hajottaminen tarkoituksenmukaisesti niin, että pH-arvo pidetään mahdollisimman neutraalina tai heikosti happamana. Tämä menetelmä on sopiva myös metyleeniryhmän liittämiseksi erilaisiin välituotteisiin, valmistettaessa kaavojen II-VI mukaisia lähtöaineita.

Tässä muunnoksessa tarvittavan kaavan VII mukaiset lähtöaineet, mikäli ne ovat tuntemattomia, voidaan saada sinänsä tunnetuilla analogiamenetelmillä, esim. vastaavista 11 $\alpha$ - tai 11 $\beta$ -hydroksiyhdisteistä vettä poislohkaisemalla (dehydratoimalla) tai dehydraamalla vastaavat 6,7-tyydyttetyt välituotteet.

Haluttaessa suoritetaan lisäreaktio  $\sigma$ ).

Sen mukaisesti 1,2-tyydyttetyt yhdisteet dehydrataan vastaaviksi 1,2-dehydrojohdannaisiksi sinänsä tunnetulla tavalla. Tällöin voidaan käyttää biologisia dehydrausmenetelmiä, esim. dehydrataan mikro-organismien *Corynebacterium simplex* tai *Septomyxa affinis* tai niiden entsyymisysteemien avulla, tai käsitellään seleenidioksidilla orgaanisessa liuotuksessa, esim. tert.-butyylialkoholissa. Mieluummin kuitenkin dehydrataan 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonilla usean, esim. 6-24 tunnin ajan ja mahdollisesti kiehumispisteessä, orgaanisissa liuottimissa, esim. aromaattisissa hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai ksyleenissä, alempialifaattisissa alkoholeissa, kuten etanolissa, propanolissa tai tert.-butyylialkoholissa, alempialifaattisissa ketoneissa, kuten asetonissa tai 2-butanonissa, alifaattisissa estereis-

sä, kuten etyyliasetaatissa tai sykklisissä eettereissä, kuten dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa.

Avoketjuinen lopputuote sykklisoidaan haluttaessa. Syklisointi tapahtuu myös sinänsä tun-  
5 netulla tavalla menetelmämuunnoksen h) mukaisesti. Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa X tarkoittaa kahta vetyä, syk-  
lisointi tapahtuu esim. menetelmämuunnoksessa d) esitetyllä tavalla. Kaavan I mukaiset lopputuotteet, joissa X tarkoittaa oksoa ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin hydroksyyliä, ts. vapaat  $17\beta$ -hydroksi-21-karboksyylit hapot sykklisoidaan sinänsä tunnetulla  
10 tavalla (muodostetaan laktoni) siten, että esim. käsitellään vettä poistavalla aineella, esim. etikkahappoanhydridillä, vedettömällä kuparisulfaattilla, molekyylliseulalla tai disykloheksyylikarbodiimidillä inertissä, orgaanisessa liuot-  
15 messa. Laktonin muodostuminen voi tapahtua myös spontaanisti, erityisesti happamissa olosuhteissa ja/tai korotetussa lämpötilassa ja se voidaan saattaa loppuun esim. atseotrooppisesti vettä poistamalla.

Spirorenkaan E metyleeniryhmän haluttaessa suoritettava hapetus karbonyyliryhmäksi tapahtuu menetelmämuunnoksen  
20 i) mukaisesti sinänsä tunnetuille menetelmillä, joissa tetrahydrofuraanirengas hapetetaan vastaavaksi laktonirenkaaksi. Tällöin on edullista käyttää kuusiarvoisen kromin yhdisteitä ja reaktio suoritetaan vastaavissa olosuhteissa, kuin  
25 esim. edellä on esitetty menetelmämuunnoksessa b) hapetettaessa vastaavat avoketjuiset yhdisteet, joissa  $Y^2$  tarkoittaa hydroksyyliä ja X kahta vetyatomia, vapaiksi karboksyylitapoiksi.

Haluttaessa suoritetaan menetelmämuunnos j). Tämä tapahtuu  
30 yleisesti tunnettujen tavallisten esteröintimenetelmien mukaisesti, mieluummin käsittelemällä alempialkaanihapolla, kuten erityisesti muurahaishapolla tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella, kuten anhydridillä tai halogenidillä, erityisesti kloridilla, mieluummin orgaanisen emäksen,  
35 erityisesti tertiäärin amiinin, kuten trietyyliamiinin, dimetyyllibentsyyliamiinin tai N,N-dimetyyllianiliinin, tyydytetyn tertiäärin, heterosyklisen emäksen, kuten N-etyylipipe-

ridiin tai N,N'-dimetyylipiperatsiin tai aromaattisen, heteorsyklisen emäksen, kuten kinoliinin, kollidiinin, lutiidiinin ja ennen kaikkea pyridiinin läsnäollessa. Lisäksi voidaan käyttää reaktioväliaineena inerttejä, aproottisia, orgaanisia liuottimia.

Haluttaessa suoritetaan menetelmämuunnos k).

Muuttumisreaktio suoritetaan yleisesti tunnettujen tavanomaisien menetelmien mukaisesti. Saadut laktonit ja 22-esterit voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa vastaaviksi 17 $\beta$ -hydroksi-21-karboksyylihapoiksi tai niiden suoloiksi, esim. siten, että ne hydrolysoidaan alkali- tai maa-alkaliemäksellä, jonka jälkeen mahdollisesti, kun halutaan saada vapaa happo, tämä vapautetaan hapottamalla.

Alkali- tai maa-alkaliemäksinä käytetään esim. vastaavia hydroksideja, kuten natrium- ja erityisesti kaliumhydroksidia, karbonaatteja, kuten natrium- ja kaliumkarbonaattia tai vetykarbonaatteja, kuten natrium- ja kaliumvetykarbonaattia; reaktioväliaineena käytetään tarkoituksenmukaisesti veden ja yhden tai useamman orgaanisen liuottimen seoksia, mieluummin sellaisten, jotka ovat veden kanssa sekoittuvia, esim. alempialkanolien, kuten metanolin, etanolin tai isopropyylialkoholin, syklisten eettereiden, kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin, alempialkanonien, kuten asetonin tai 2-butanonin tai alempialifaattisten karboksyylihappojen alempialkyyliamidien kanssa, viimeksi mainituista erityisesti N,N-dimetyyliformamidin kanssa. Mieluummin käytetään korkeintaan ekvivalenttista määrää emästä ja vältetään energisiä reaktio-olosuhteista, jotka voivat vaikuttaa muihin happiryhmiin. Kun esteriryhmä on 7-asemassa, niin se voidaan yleensä säilyttää koskemattomana edellä kuvatuissa lievisissä olosuhteissa, koska se hydrolysoituu huomattavasti hitaammin kuin esteröity tai laktonisoitu 21-karboksyyliryhmä.

Tällä tavalla valmistettavat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat voidaan muuttaa vastaaviksi vapaiksi 17 $\beta$ -hydroksi-21-karboksyylihapoiksi siten, että suolan liuos tai suspensio hapotetaan vedessä tai vettä sisältävässä orgaanisessa liuottimessa. Suolat voidaan myös esim. dialempialkyy-

lisulfaatilla tai alempialkyylihalogenidilla muuttaa este-  
reiksi. Vapaat 17 $\beta$ -hydroksi-21-karboksyylihapot voidaan  
myös haluttaessa muuttaa käsittelemällä vastaavalla emäksel-  
lä, suoloiksi, esim. ammoniumsuoloiksi tai orgaanisen emäk-  
5 sen suoloiksi, tai ne voidaan myös esteröidä muunnoksessa e)  
esitetyllä tavalla.

Keksintö koskee myös edellä esitetyn menetelmän niitä  
suoritusmuotoja, joissa lähdetään missä tahansa vaiheessa  
välituotteena saadusta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat  
10 vaiheet, tai joissa lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuh-  
teissa.

Tämän keksinnön mukaisia farmaseuttisia valmisteita,  
jotka sisältävät kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen suolan,  
voidaan käyttää erityisesti erimuotoisen hyperaldosteronis-  
15 min hoidossa. Ne sisältävät tehokkaan määrän pelkkää aktii-  
viainetta tai aktiiviaineen seosta epäorgaanisten tai  
orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti  
käyttökelpoisten kantaja-aineiden ja haluttaessa myös muiden  
farmakologisesti tai terapeuttisesti arvokkaiden aineiden  
20 kanssa, ja jotka ovat sopivia erityisesti enteraaliseen,  
esim. oraaliseen tai rektaaliseen tai parenteraaliseen annos-  
tukseen.

Ilman tarkempaa määritelmää sanonnalla "aktiiviaine"  
tarkoitetaan koko jäljellä olevassa tekstissä kaavan I mukais-  
25 ta yhdistettä tai sen suolaa, kuten ne edellä on määritelty.

Tämä keksintö koskee erityisesti farmaseuttisia koos-  
tumuksia, jotka sisältävät aktiiviaineena keksinnön mukaisen  
kaavan I mukaisen yhdisteen (mukaan lukien suolat) steriloi-  
dun ja/tai isotonisen, vesipitoisen liuoksen muodossa tai  
30 myös seoksessa ainakin yhden kiinteän tai puolikiinteän kan-  
tajan kanssa.

Tämä keksintö koskee myös lääkeaineita, sekä erityises-  
ti lääkeaineita yksikköannosten muodossa, jotka sisältävät  
pelkkää keksinnön mukaista aktiiviainetta tai aktiiviainetta  
35 seoksessa yhden tai useamman kantaja-aineen, erityisesti kiin-  
teässä muodossa olevan kantaja-aineen kanssa.

Keksintö koskee erityisesti lääkeaineita tablettien

(mukaan lukien imeskeltävät tabletit, granulaatit ja pastillit), rakeiden, kapselien, pikkupillerien, ampullien, kuiva-ampullien tai suppositorien muodossa, jotka sisältävät pelkkää edellä määritettyä aktiiviainetta tai aktiiviaineen seoksessa yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa.

Näiden keksinnön mukaisten farmaseuttisten koostumusten ja lääkeaineiden eräänä edullisena muotona tulee kysymykseen myös sellainen, joka keksinnön mukaisen aldosteroni-antagonistisen, kaavan I mukaisen yhdisteen (mukaan lukien suolat), jota tässä koostumuksessa merkitään komponenttina A, lisäksi sisältää vielä toisen, elektrolyyttien suhteen ei-spesifisen diureettisen komponentin B.

Tällaisina elektrolyytti-erityksen suhteen ei-spesifinä diureettisina komponentteina B tulevat kysymykseen totut "klassiset" diureettiset aineet ja niiden seokset, jotka sekä renaalisella että myös ekstrarenaalisella vaikutuksella kohottavat virtsaneritystä, erityisesti aineet, joilla on estävä vaikutus takaisinresorptioon tiehyissä, kuten salureettiset aineet tai etakriinihappo ja niiden analogit. Eri-tyisen sopivia elektrolyytti-ei-spesifisiä komponentteja B ovat bentsotiadiatsiinijohdannaiset, kuten tiatsidiinit ja hydrotiatsidiinit, myös bentseenisulfonamidit, fenoksietikkahapot, bentsofuraani-2-karboksyylit ja 2,3-dihydrobentsofuraani-2-karboksyylit. Elektrolyytti-ei-spesifinen komponentti B voi muodostua yhdestä yksittäisestä aktiiviaineesta tai tarkoituksenmukaisesta, useamman aktiiviaineen seoksesta, jolloin aktiiviaineet voivat kuulua myös useampaan mainittuun aineryhmään. - Aivan erityisen edullisina komponentteina B tulevat kysymykseen seuraavat tavanomaiset diureettiset yhdisteet:

1-okso-3-(3-sulfamyyli-4-kloori-fenyyl)-3-hydroksi-isoinoliini, 6-kloori-7-sulfamyyli-3,4-dihydro-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidi, 3-syklopentyyli-metyyli-6-kloori-7-fulfamyyli-3,4-dihydro-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidi, 4-(2-metyleenibutyryyli)-2,3-dikloori-fenoksietikkahappo, 4-tenoyyli-2,3-dikloori-fenoksietikkahappo, (1-okso-2-metyyli-2-fenyyl-6,7-dikloori-5-indanyylioksi)-etikkahappo,

2-kloori-4-furfuryyliamino-5-karboksibentseeni-sulfonamidi, 2-fenoksi-3-butyylimino-5-karboksibentseenisulfonamidi ja 2-fenoksi-3-(3-(1-pyrrolyyli)-propyyli)-5-karboksibentseeni-sulfonamidi.

5 Tällaisissa keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa ja lääkeaineissa on komponentin A suhde komponenttiin B, laskettuna kulloinkin keskimääräisestä tehokkaasta annoksesta, noin 4:1 - noin 1:4, mieluummin noin 3:2 - noin 2:3. Koska jokaisen spesifisen komponentin keskimääräinen  
10 tehokas annos on tunnettu tai se on tunnetuilla farmakologisilla testimenetelmillä yksinkertaisesti määritettävissä, on alan ammattimiehen aivan mahdollista määrätä edellä annettujen rajojen puitteissa molempien komponenttien sopiva suhde jokaisen potilaan spesifinen tauti, yleinen terveydentila,  
15 yksilöllinen herkkyys ja ikä sekä myös sukupuoli huomioon ottaen.

Tällaiset kombinaatiovalmisteet sisältävät yksikköannosta kohti esimerkiksi 5-150 mg, erityisesti 10-50 mg kaa-  
van I mukaista yhdistettä tai sen suolaa komponenttina A ja  
20 komponenttina B esimerkiksi 10-100 mg, erityisesti 25-50 mg 2-kloori-5-(3-hydroksi-1-okso-isoindolyyli-(3))-bentseenisulfonamidia tai 4-(2-metyyleeni-butyryyli)-2,3-dikloorifenoksi-  
etikkahappoa, 5-50 mg, erityisesti 12-25 mg 6-kloori-7-sulfamyli-3,4-dihydro-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidia  
25 tai 2-kloori-4-furfuryyliamino-5-karboksibentseenisulfonamidia, 2-20 mg, erityisesti 5-10 mg 2-fenoksi-3-(3-(1-pyrrolyyli)-propyyli)-5-karboksibentseenisulfonamidia, 0,1-1,0 mg, erityisesti 0,25-0,5 mg 3-syklopentyylimetyyli-6-kloori-7-sulfamyli-3,4-dihydro-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidia  
30 tai 2-fenoksi-3-butyylimino-5-karboksibentseenisulfonamidia, 100-400 mg, erityisesti 200 mg 4-tenoyyli-2,3-dikloori-fenoksietikkahappoa ja 5,25 mg, erityisesti 10 mg raseemista (1-okso-2-metyyli-2-fenyli-6,7-dikloori-5-indanyylioksi)-etikkahappoa, tai puolet tämän hapon levo-muotoa.

35 Ödeemahoidossa, keskivaikeassa tapauksessa käytetään esimerkiksi 1-3 yksikköannosta päivässä, jotka sisältävät aktiiviainetta painomäärissä, jotka ovat edellä mainittujen,

erityisen edullisten annosten ylärajalla; varsinaisen hyper-tonian keskivaikeassa tapauksessa käytetään esim. 1-3 yksikköannosta, joiden aktiiviainesisältö on erityisen edullisten rajojen alapuolella.

5 Sanontaa "lääkeaine" on käytetty tarkoitettaessa yhtenäisten koostumusten yksittäisiä, erillisiä annoksia, jotka ovat sopivia medisiiniseen annostukseen. Sanontaa "lääkeaine yksikköannosten muodossa" on tässä selityksessä käytetty tarkoitettaessa yhtenäisten koostumusten yksittäisiä,  
10 erillisiä annoksia, jotka ovat sopivia medisiiniseen annostukseen ja joista jokainen yksistään sisältää spesifisen määrän keksinnön mukaista aktiiviainetta, joka vastaa noin 0,05 - noin 2, mieluummin noin 0,1 - noin 1 päiväannosta.

Farmaseuttisissa koostumuksissa käytetyt kantaja-aineet  
15 ovat yleisesti tunnettuja aineita.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset sisältävät aktiiviainetta mieluummin noin 0,1 - noin 99,5 paino-%, erityisesti noin 1 - noin 90 paino-%.

Kaavan I mukaisen aktiiviaineen (mukaan lukien suolat)  
20 edullinen päiväannos noin 75 kg painavalle lämminveriselle on noin 5-200 mg, mieluummin noin 10-100 mg, annos voi kuitenkin vaihdella laajoissa rajoissa, riippuen lajista, iästä ja yksilöllisestä herkkyydestä ja se voi olla jaettuna useampaan osaan.

25 Edellä mainittujen keksinnön mukaisten farmaseuttisten koostumusten, valmisteiden, lääkeaineiden ja yksikköannosmuodossa olevien lääkeaineiden valmistus tapahtuu tavanomaisilla, sinänsä tunnetuilla farmaseuttisen teollisuuden valmistusmenetelmillä, esim. tavallisella sekoitus-, granuloimis-,  
30 tabletointi-, rakeistamis-, liuottamis- ja lyofilisointimenetelmällä, jolloin haluttaessa työskennellään bakteerittomissa olosuhteissa tai välituote tai valmis tuote steriloidaan.

Tämä keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden  
35 (mukaan lukien suolat) käyttöä hoidettaessa erimuotoista hyperaldosteronismia ihmisellä tai muulla lämminverisellä, sekä vastaavaa terapeutista menetelmää, jolle on tunnus-

omaista, että annostetaan tehokas määrä ainakin yhtä keksinnön mukaista aktiiviainetta pelkästään tai yhdessä yhden tai useamman kantaja-aineen kanssa tai lääkeaineen muodossa. Keksinnön mukainen aktiiviaine annetaan tällöin enteraalisesti, esim. rektaalisesti tai ennen muuta oraalisesti tai parenteraalisesti, kuten erityisesti intravenöösisti. Tämän keksinnön mukaisen parannusmenetelmän eräs edullinen suoritusmuoto perustuu siihen, että annostetaan kaavan I mukainen keksinnön mukainen yhdiste tai sen suola aldosteroni-antagonistisena steroidi-komponenttina A ja elektrolyyttierityksen huomioiva ei-spesifinen, diureettinen komponentti (komponentti B) samanaikaisesti tai yhdessä, erityisesti vastaavan farmaseuttisen koostumuksen tai lääkeaineen muodossa.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka kuvaavat keksintöä, lämpötilat on annettu Celsius-asteina. Kaikki sulamispisteet ovat korjaamattomia.

Esimerkki 1:

Liukseen, jossa on 100 mg 7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dionia 2 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 75 mg 90 %:sta m-klooriperbentsoehappoa ja seoksen annetaan seistä 18 tuntia noin 4<sup>o</sup>:ssa ja lopuksi vielä 7 tuntia huoneen lämpötilassa. Laimennetaan metyleenikloridilla, jonka jälkeen seos pestään peräkkäin 10 % kaliumjodidiliuoksella, 10 % natriumtiosulfaattiliuoksella, jääkylmällä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Amorfinen raakatuote erotetaan preparatiivisella ohtukerroskromatografialla piihappogeelillä, systeemissä metyleenikloridi-asetoni (85:15). Päävyöhyke eluoidaan 100 ml:lla etyyliasetaattia ja haihdutetaan. Saatu, kiteinen 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni kiteytetään uudestaan metyleenikloridi/eetteristä, sul.p. 239-241<sup>o</sup>.

Vastaavalla tavalla 7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleneeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni muutetaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleneeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioniksi.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:



a) Jääkylmä liuos, jossa on 0,636 ml vedetöntä syaanivetyä 6,44 ml:ssa bentseeniä, lisätään kosteudelta suojaten 1,5 tunnin kuluessa jääkylmään ja hämmennettyyn liuokseen, jossa on 3,54 ml trietyylialuminiumia 9,66 ml:ssa bentseeniä, ja lopuksi seosta hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatu dietyylialuminiumsyaniidi-liuos lisätään liuokseen, jossa on 2,0 g 20-spiroksa-4,6,9(11)-trieeni-3,21-dionia (vrt. J. Med. Chem., 6, 732-735 (1963)) 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, seosta kuumennetaan 30 minuuttia palautusjäähdyttäen ja jäähdytetään. Reaktioliuos kaadetaan samalla hämmentäen 40 ml:aan 1N natriumhydroksidiliuosta ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja jääkylmällä, laimealla suolahapolla, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Saadusta öljymäisestä raakatuotteesta vapautetaan kromatografisesti piuhappogeelillä, eluoimalla heksaani-eetteri-metanoli-seoksella (2:9:1) 7 $\alpha$ -syano-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni, sul.p. 241-243<sup>o</sup>.

Vastaavalla tavalla 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,6,9(11)-trieeni-3,21-dioni (katso esimerkki 7, lähtöaineen valmistus) muutetaan 7 $\alpha$ -syano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioniksi.

b) 400 mg 7 $\alpha$ -syano-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dionia vaiheesta a) liuotetaan 16 ml:aan bentseeniä 10<sup>o</sup>:n lämpötilassa lisätään 4,8 ml di-isobutyylialuminiumhydridin 20 %:sta (paino/tilavuus)-liuosta tolueenissa ja hämmennetään 30 minuuttia samalla jäällä jäähdyttäen. Seos lämmitetään huoneen lämpötilaan, hämmennetään edelleen 10 minuutin ajan, laimennetaan 8,0 ml:lla bentseeniä ja hämmennetään vielä 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään tipoittain, samalla jää-keittosuola-hauteella jäähdyttäen, seoksen sisälämpötilan ollessa korkeintaan 10<sup>o</sup>, ensin 4,8 ml etyylialkoholia ja sen jälkeen 48 ml vettä ja seosta kuumennetaan 5 tuntia palautusjäähdyttäen ja lopuksi se jäähdytetään. Seos hapotetaan jääkylmällä laimealla suolahapolla, uutetaan kloroformilla ja orgaaninen faasi haihdutetaan vesisuihkutyhjössä.

Vastaavalla tavalla  $7\alpha$ -syano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieni-3,21-dionista saadaan vastaava  $7\alpha$ -formyyli-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni.

c) Raaka  $7\alpha$ -formyyli-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni vaiheesta b) liuotetaan 20 ml:aan asetonia,  $7-10^{\circ}$ :n lämpötilassa lisätään 1,2 ml kromitrioksidin 8N liuosta vesipitoisessa rikkihapossa ja seosta hämmennetään 1 tunti, samalla jäillä jäähdyttäen. Seos laimennetaan jäävedellä, uutetaan kloroformissa ja orgaaninen faasi pestään kerran vedellä ja uutetaan kaksi kertaa, kummallakin kertaa 40 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Yhdistetyt alkaliset uuteet hapotetaan 4 N suolahapolla, samalla jäillä jäähdyttäen, ja seoksen annetaan seistä 10 minuutin ajan. Maitomaisesta seoksesta tuote otetaan talteen kloroformiin ja kuivaamisen jälkeen haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Saatua amorfista 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karbonyylihappoa käytetään puhdistamattomana jatkotyöskentelyssä.

Vastaavalla tavalla  $7\alpha$ -formyyli-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dionista saadaan 3,21-diokso-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihapo.

d) Eetteripitoista diatsometaaniliuosta lisätään ti-poisttain liuokseen, jossa on 235 mg 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihappoa 2,35 ml:ssa metyleenikloridia, lisäystä jatketaan niin kauan, kunnes typen kehittyminen loppuu. 20 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa keltainen reaktioliuos haihdutetaan varovasti ja jäännös kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteri-petrolietteri-seoksesta, jonka jälkeen saadaan  $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni, sul.p.  $205-206^{\circ}$ .

Vastaavalla tavalla lähtemällä 3,21-diokso-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihaposta saadaan sen vastaavat metyyliesterit.

#### Esimerkki 2:

Seosta, jossa on 3,9 g  $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dionia, 1,95 g dikaliumvetyfosfaattia, 5,85 ml triklooriasetonitriiliä, 17,5 ml 30 %:sta vesipi-

toista vetyperoksidiliuosta ja 89 ml metyleenikloridia, hämmennetään intensiivisesti huoneen lämpötilassa 2 tuntia, laimennetaan lisäämällä metyleenikloridia, pestään peräkkäin 10 %:isella kaliumjodidiliuoksella, 10 %:isella natriumtiosulfaattiliuoksella, jääkylmällä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Amorfinen raakatuote erotetaan preparatiivisella ohutkerroskromatografialla, piihappogeelillä, systeemissä metyleenikloridi-asetoni (85:15). Pääfraktio eluoidaan 100 ml:lla etyyliasetaattia ja haihdutetaan. Saatua kiteinen  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroksa-4-enei-3,21-dioni, jonka sul.p. on  $239-241^{\circ}$ , on identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 3:

15 a) Suspensiota, jossa on 13,0 g 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihappoa (vrt. esimerkki 1 c)), 5,2 ml 1,5-diatsabisyklo(5,4,0)undek-5-eneiä ja 9,5 ml isopropylibromidia 80 ml:ssa bentseeniä, hämmennetään 3 tuntia keittäen samalla palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäädytetään, jonka jälkeen siihen lisätään 800 ml kyllästettyä NaCl-liuosta ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit pestään peräkkäin laimealla suolahapolla, laimealla natronlipeällä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Raakatuote kromatografoidaan kloroformissa 25 30-kertaisella painomäärällä piihappogeeliä. Yhtenäisistä fraktioista saadaan sen jälkeen kun ne on uudelleen kiteytetty metyleenikloridi/eetteristä 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihappoisopropyyliesteri, jonka sul.p. on  $138-139^{\circ}$ .

30 b) Liuokseen, jossa on 0,2 g 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni- $7\alpha$ -karboksyylihappoisopropyyliesteriä 1,6 ml:ssa metyleenikloridia ja 0,4 ml:ssa triklooriasetonitriiliä, lisätään 0,5 ml liuosta, jossa on 1,1 g dikaliumvetyfosfaattia 2,5 ml:ssa 30 %:sta vetyperoksidiliuosta, ja hämmennetään 5 tuntia  $40^{\circ}$ :ssa. Lisätään vielä uudestaan 0,4 ml 30 %:sta vetyperoksidiliuosta, jonka jälkeen hämmennetään 21 tuntia  $40^{\circ}$ :ssa. Tavanomaiseen tapaan työskentelemällä saa-

daan amorfinen raakatuote, jonka kromatografoidaan 50-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä, systeemissä metyleenikloridi-asetoni (98:2). Kiteyttämällä yhtenäiset fraktiot metyleenikloridi-eetteristä, saadaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -isopropoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeni-3,21-dioni, sul.p. 207-209 $^{\circ}$ .

Esimerkki 4:

a) Suspensiota, jossa on 7,2 g 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappoa (vrt. esimerkki 1 c)), 2,88 ml 1,5-diatsabisyklo(5,4,0)undek-5-eenia ja 5,6 ml etyylibromidia 43 ml:ssa bentseeniä, hämmennetään 3 tuntia samalla palautusjäähdyttämällä. Reaktioseos jäähdytetään, jonka jälkeen siihen lisätään 400 ml kyllästettyä NaCl-liuosta ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit pestään peräkkäin laimealla suolahapolla, laimealla natronlipesillä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Raakatuote kromatografoidaan kloroformissa 30-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä. Yhtenäisistä fraktioista saadaan metyleenikloridi/eetteri-seoksesta uudelleenkiteyttämisen jälkeen 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappoetyyliesteri, sul.p. 128-129 $^{\circ}$ .

b) Seosta, jossa on 1,93 g 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappoetyyliesteriä, 19,3 ml metyleenikloridia, 2,89 ml triklooriasetonitriiliä, 365 ml dikaliumvetyfosfaattia ja 8,68 ml 30 %:sta vetyperoksidiliuosta, hämmennetään 6 tuntia 40 $^{\circ}$ :ssa. Jatkamalla työskentelyä tavalliseen tapaan, saadaan amorfinen raakatuote, joka kromatografoidaan 50-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä systeemissä metyleenikloridi-asetoni (95:5). Kiteyttämällä yhtenäiset fraktiot metyleenikloridi-eetteristä, saadaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -etoksikarbonyyli-20-spiroks-3-eeni-3,21-dioni, sul.p. 177-179 $^{\circ}$ .

Esimerkki 5:

Liuokseen, jossa on 570 mg 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappoa (kts. esimerkki 1 c)) 11,4 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 430 mg 90 %:sta m-klooriperbentsoehappoa ja seoksen annetaan seistä 3 tuntia

huoneen lämpötilassa. Tähän seokseen lisätään eetteripitoista diatsometaaniliuosta, samalla jäillä jäähdyttäen niin kauan, että typen kehittymistä ei enää havaita. Metyleenikloridilla laimennettu reaktioliuos pestään peräkkäin 10 %:isella kaliumjodidiliuoksella, 10 %:isella natriumtiosulfaattiliuoksella ja jääkylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Geelimäinen raakatuote kromatografoidaan 100-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä, eluointi suoritetaan metyleenikloridi-asetoni-seoksella (96:4). Saatu 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeni-3,21-dioni on identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa. sul.p. 239-241<sup>o</sup> (kiteytetty uudestaan kaksi kertaa metyleenikloridieetteristä).

Esimerkki 6:

15 Liuokseen, jossa on 980 mg 3,21-diokso-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-7 $\alpha$ -karboksyylihappoa (vrt. esimerkki a c)) ja 735 mg 90 %:sta m-klooriperbentsoehappoa 19,6 ml:ssa metyleenikloridia, annetaan seistä huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Laimennetaan metyleenikloridilla, jonka jälkeen seos pestään 20 peräkkäin 10 %:isella kaliumjodidiliuoksella ja 10 %:isella natriumtiosulfaattiliuoksella ja uutetaan jääkylmällä 0,5 N natriumkarbonaattiliuoksella. Vesipitoinen faasi pestään eetterillä ja jäädytyskuivataan. 7 $\alpha$ -karboksyylihapon jauhe-  
mainen natriumsuola suspendoidaan 4,9 ml:aan dimetyyliform-  
25 amidia, lisätään 1,9 ml isopropyyljodidia ja hämmennetään 16 tuntia 40<sup>o</sup>:ssa. Jäähdytetty reaktioseos laimennetaan jäävedellä ja hapotetaan laimealla suolahapolla. Saostunut saka imusuodatetaan, pestään vedellä ja liuotetaan metyleenikloridiin, liuos kuivataan, jonka jälkeen se haihdutetaan 30 vesisuihkutyhjössä. Öljymäinen raakatuote liuotetaan metyleenikloridiin, suodatetaan aluminiumoksidin (neutraali) läpi ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan amorfinen 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -isopropoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeni-3,21-dioni, joka sulaa metyleenikloridi-eetteristä uudelleen kiteyttämisen 35 jälkeen 207-209<sup>o</sup>:ssa.

Esimerkki 7:

Liuokseen, jossa on 15,7 g 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-20-spirok-

sa-4,9(11)-dieeni-3,21-dionia 628 ml:ssa kloroformia, lisätään 11,3 g 80 %:sta p-nitroperbentsoehappoa ja seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Laimennetaan metyleenikloridilla, jonka jälkeen seos pestään peräkkäin kerran 10 %:isella kaliumjodidiliuoksella, kerran 10 %:isella natriumtiosulfaattiliuoksella ja kerran jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja orgaaninen faasi kuivataan, jonka jälkeen se haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Kromatografoimalla 150-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä ja eluomalla 10 tolueeni-etyyliasetatti-seoksella (80:20), saadaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-eeni-3,21-dioni, jonka sulamispiste on 299-301 $^{\circ}$ , sen jälkeen kun se kerran kiteytetään uudestaan metyleenikloridi-eetteristä.

Vastaavalla tavalla 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni voidaan muuttaa 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-metyleeni-20-spiroks-4-eeni-3,21-dioniksi.

Tarvittavat lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

20 Tarkasti kosteudelta suojaten seokseen, jossa on 30,4 g trimetyylisulfoksoniumjodidia ja 102 ml dimetyylisulfoksidia, lisätään 4,37 g natriumhydridin 72 %:sta (paino/tilavuus) suspensiota mineraaliöljyssä ja seosta hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa. Tähän seokseen lisätään 7,80 g 25 20-spiroksa-4,6,9(11)-trieeni-3,21-dionia (vrt. J.Med.Chem. 6, 732-735 (1963)) ja sen jälkeen 7,8 ml dimetyylisulfoksidia, jonka jälkeen hämmennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan samanaikaisesti hyvin sekoittaen jääveteen, hapotetaan laimealla suolahapolla ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetatilla. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja vielä kerran keittosuolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Lopuksi raakatuote kromatografoidaan 50-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä ja eluoidaan tolueeni-etyyliasetatti-seoksella (85: 35 15). Liuottimen haihduttamisen jälkeen saadaan 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyleeni-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni, sul.p. 174-178 $^{\circ}$

(kiteytetty kaksi kertaa uudestaan metyleenikloridi-eetteristä).

Vastaavalla tavalla valmistetaan myös 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-metylenei-20-spiroksa-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni lähtemällä 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metylenei-20-spiroksa-4,6,9(11)-trieeni-3,21-dionista; viimeksi mainittu voidaan saada seuraavalla tavalla:

a) Liuosta, jossa on 20 g 17 $\alpha$ ,20;20,21-bismetylenei-dioksipregn-5-eeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diolia (US-patentti 3 409 610) 150 ml:ssa pyridiiniä ja 150 g asetanhidridiä, kuumennetaan palautusjäähdyttären 1 tunti. Jäähdytetty reaktioliuos kaadetaan samalla hyvin sekoittaen 3000 g:aan jäähileitä ja hämmennetään edelleen kunnes jäät ovat sulaneet. Sakka imusodatetaan ja kuivataan ilmassa, raakaa 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diasetoksi-17 $\alpha$ ,20;20,21-bis-metyleneidioksi-pregn-5-eeniä käytetään puhdistamattomana jatkotyöskentelyssä.

b) Reaktioseosta jäävedellä ulkoisesti jäähdyttären ja samalla sitä hämmennetään, lisätään annoksittain 20,3 g ilma-kuivattua 3,11-diasetaattia 71 ml:aan liuosta, joka on valmistettu etukäteen johtamalla noin 0 $^{\circ}$ :ssa 141 g kaasumaista fluorivetyä liuokseen, jossa on 100 ml isopropyylialkoholia, 48 g karbamidia ja 9,6 ml vettä.

Reaktioseosta hämmennetään 1 tunti samalla jäällä jäähdyttären, kaadetaan varovasti jääkylmään liuokseen, jossa on 142 g natriumsulfiittia 1015 ml:ssa vettä ja hämmennetään 20 minuuttia. Seos uutetaan etyyliasetaatilla ja pestään peräkkäin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, jääkylmällä laimealla suolahapolla, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja uudestaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jännös kromatografoidaan 10-kertaisella painomäärällä piihappogeeliä. Eluointi suoritetaan metyleenikloridi-asetoni-seoksella (95:5), näin saadut yhtenäiset fraktio kiteytetään uudestaan kerran metyleenikloridi-metanoli-eetteri-seoksesta, jonka jälkeen saadaan 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diasetoksi-17 $\alpha$ ,21-dihydroksi-pregn-5-eeni-20-oni, jonka sul.p. on 231-233 $^{\circ}$ .

c) Liuokseen, jossa on 13,8 g viimeksi mainittua yh-

distettä 207 ml:ssa dioksaania, lisätään 69 g hienoksi jau-  
hettua mangaanidioksidia ja keitetään 3 tuntia palautusjääh-  
dyttäen. Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan, jonka jäl-  
keen kiinteä aine poistetaan imusuodatuksella, pestään hyvin  
5 kloroformilla. Suodos haihdutetaan, liuotetaan metyleeniklo-  
ridiin ja suodatetaan 10-kertaisen painomäärän läpi neutraa-  
lia aluminiumoksidia. Liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan  
kiteinen 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diasetoksi-androst-5-eeni-17-oni, joka ki-  
teytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-petrolieetteris-  
10 tä, jonka jälkeen se sulaa 177-179 $^{\circ}$ :ssa.

d) Seosta, jossa on 7,5 g 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diasetoksi-androst-  
5-eeni-17-onia ja 150 mg p-tolueenisulfonihappoa 450 ml:ssa  
bentseeniä ja 7,5 ml:ssa etyleeniglykolia, keitetään 16 tun-  
tia palautusjäähdyttäen, käyttäen samalla veden erotinta.  
15 Liuos jäädytetään, jonka jälkeen se laimennetaan etyyliase-  
taatilla ja pestään heti 225 ml:lla jääkylmää kyllästettyä  
natriumkloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan, jonka jäl-  
keen se haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja öljymäistä 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -  
diasetoksi-17,17-etyleenidioksi-androst-5-eenia käytetään  
20 puhdistamattomana seuraavassa vaiheessa.

e) Hämmennettyyn suspensioon, jossa on 2,35 g litium-  
aluminiumhydridiä 95 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään ti-  
poittain sisälämpötilan ollessa 5-10 $^{\circ}$ , liuos, jossa on 4,7  
g 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diasetoksi-17,17-etyleenidioksi-androst-5-eenia  
25 140 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään edelleen 9 ml tetra-  
hydrofuraania ja seosta keitetään 12 tuntia palautusjääh-  
dyttäen. Reaktioseos hajotetaan sisälämpötilan ollessa kor-  
keintaan 5 $^{\circ}$ , lisäämällä varovasti tipoittain seos, jossa on  
9 ml tetrahydrofuraania ja 14 ml etyyliasettaattia ja lopuksi  
30 seos, jossa on 9 ml tetrahydrofuraania ja 14 ml vettä, jon-  
ka jälkeen lisätään 70 g vedetöntä natriumsulfaattia ja häm-  
mennetään vielä 30 minuuttia, ilman jäädytystä. Kiinteät  
aineet poistetaan imusuodattamalla piihappogeelikerroksella  
(pestään tetrahydrofuraanilla) ja suodos haihdutetaan vesi-  
35 suihkutyhjössä. Amorfinen jäännös kromatografoidaan 50-ker-  
taisella painomäärällä piihappogeeliä. Eluoidaan metyleeni-  
kloridi-asetoni-seoksella (93:7) ja liuotin haihdutetaan,



jonka jälkeen saadaan yhtenäinen 17,17-etyleenidioksi-androst-5-eeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dioli, joka kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteristä, jonka jälkeen se sulaa 123-125<sup>o</sup>:ssa.

5 f) Liuokseen, jossa on 16,8 g 17,17-etyleenidioksi-androst-5-eeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diolia 102 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 36,3 g pyridiinihydrobromidiperbromidia ja hämmennetään 2½ tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisätään 26,9 g natriumjodidia, hämmennetään edelleen 30 minuuttia, 10 lisätään peräkkäin liuos, jossa on 36,3 g natriumtiosulfaattia 50,4 ml:ssa vettä, ja 100 ml pyridiiniä ja hämmennetään vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan 100 ml:lla vettä ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä noin 45<sup>o</sup>:ssa. Jäännös liuotetaan etyyliasetattiin ja pestään pe- 15 räkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä laimealla suolahapolla, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja vielä kerran kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Tislaamalla liuotin pois vesisuihkutyhjössä, saadaan amorfinen jäännös, joka on raaka 16 $\alpha$ - 20 bromi-17,17-etyleenidioksi-androst-5-eeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dioli. Saatuu raakatuote (13 g) liuotetaan 143 ml:aan dimetyylisulfoksidia, 30 minuutin kuluessa 45<sup>o</sup>:ssa samalla hämmennetään seos, jossa on 7 g kalium-tert.-butoksidia 13 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja hämmennetään 20 tuntia 50<sup>o</sup>:ssa (hau- 25 delämpötila). Seos jäädytetään huoneen lämpötilaan, laimennetaan noin 1300 ml:lla kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta ja liuotetaan etyyliasetattiin; orgaaninen faasi pestään kolme kertaa kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatilla. Tislaamalla liuotin vesisuihkutyhjössä 30 saadaan amorfinen 17,17-etyleenidioksi-androsta-5,15-dieeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dioli, jonka puhtaus on riittävä jatkokyöskentelyä ajatellen.

g) Liuokseen, jossa on 800 mg 17,17-etyleenidioksi-androsta-5,15-dieeni-3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diolia 40 ml:ssa asetonia, lisätään 4 ml liuosta, jossa on 100 mg p-tolueenisulfonihappoa 35 10 ml:ssa vettä, ja hämmennetään 6 tuntia huoneen lämpötilassa. Laimennetaan 40 ml:lla vettä, jonka jälkeen asetoni tis-

lataan pois vesisuihkutyhjössä, öljymäinen jäännös liuotetaan kloroformiin ja pestään kerran jääkylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella. Haihduttamalla orgaaninen liuotin saadaan amorfinen 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dihydroksi-androsta-5,16-dien-17-oni, jota voidaan puhdistamattomana käyttää seuraavassa vaiheessa.

h) Typpi-atmosfäärissä lisätään dimetyylisulfoksidiin (64 ml) 1,52 g 55-60 %:sta natriumhydridiä (mineraaliöljysuspensiona) ja 7,57 g trimetyylisulfoksoniumjodidia ja ensin hämmennetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen vielä toiset 30 minuuttia ulkoisen lämpötilan ollessa 34-40°. Huoneen lämpötilaan jäädytettyyn seokseen lisätään 8 g 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dihydroksi-androsta-5,15-dien-17-onia, jonka jälkeen 26 ml dimetyylisulfoksidia. Reaktioseosta hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadetaan 1 litraan jääkylmää kyllästettyä keittosuolaliuosta, huuhdotaan pienellä määrällä metyylialkoholia ja vettä, hapotetaan laimealla suolahapolla ja hämmennetään 30 minuutin ajan. Erottunut öljy otetaan talteen etyyliasetattiin ja orgaaninen faasi pestään peräkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja uudestaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Kuivataan, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja saatu amorfinen 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dihydroksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-andros-5-eeni-17-oni puhdistamattomana lopuksi asetyloidaan.

i) Liuoksen, jossa on 7,9 g 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -dihydroksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-androst-5-eeni-17-onia 39,5 ml:ssa pyridiiniä ja 39,5 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, annetaan seistä 5 tuntia huoneen lämpötilassa, laimennetaan 800 ml:lla jäävettä ja uutetaan tunnin seisottamisen jälkeen etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä laimealla suolahapolla, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja vielä kerran kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Kromatografoimalla raakatuote 30-kertaisella painomäärällä piihappogeeliä ja eluoimalla metyleenikloridi-asetoni-seoksella (98:2) saadaan 3 $\beta$ -asetoksi-11 $\beta$ -hydroksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -

metyleeni-androst-5-eeni-17-oni, joka kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteri-petrolieetteri-seoksesta, jonka jälkeen se sulaa 209-211<sup>o</sup>:ssa.

5 j) Liuokseen, jossa on 1,75 g 3 $\beta$ -asetoksi-11 $\beta$ -hydrok-  
si-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-androst-5-eeni-17-onia 10,5 ml:ssa di-  
metyyliformamidia ja 3,5 ml:ssa  $\gamma$ -kollidiinia, lisätään 2,6  
ml rikkidioksidin 5-paino-%:sta liuosta metaanisulfonihappo-  
10 kloridissa ja seosta hämmennetään 20 minuuttia, jolloin si-  
sälämpötilan annetaan nousta noin 45<sup>o</sup>:seen. Seos sekä saos-  
tunut sakka kaadetaan samalla hämmentäen 17,5 ml:aan jäävet-  
tä ja hämmennetään vielä 10 minuutin ajan. Erottunut öljy  
otetaan talteen etyyliasetaattiin ja pestään peräkkäin kyl-  
lästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä laimealla suo-  
lahapolla, jääkylmällä laimealla natronlipeällä ja vielä  
15 kerran kyllestetyllä keittosuolaliuoksella. Liuotin haihdu-  
tetaan, jonka jälkeen saadaan ohutkerroskromografisesti  
yhtenäinen 3 $\beta$ -asetoksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-androsta-5,9(11)-  
dise-17-oni, jota puhdistamattomana käytetään jatkotyösken-  
telyssä.

20 k) Liuokseen, jossa on 5,2 g 3 $\beta$ -asetoksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -mety-  
leeni-androsta-5,9(11)-dien-17-onia 127,5 ml:ssa tetrahydro-  
furaania, lisätään samalla jäillä jäädyttäen 1,78 g litium-  
lankaa (noin 5 mm:n mittaisina paloina) ja sen jälkeen 10 mi-  
nuutin kuluessa tipoittain liuos, jossa on 12,75 ml  $\beta$ -kloo-  
25 ripropionaldehydin syklistä etyleeniasetaalia 12,75 ml:ssa  
tetrahydrofuraania ja lopuksi hämmennetään 16 tuntia huoneen  
lämpötilassa, samalla jäillä jäädyttäen. Reaktioseokseen  
lisätään 330 ml etyyliasetaattia ja hämmennetään 45 minuut-  
tia, laimennetaan lisäämällä vielä etyyliasetaattia, pestään  
30 peräkkäin kyllestetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä  
laimealla suolahapolla, jääkylmällä laimealla natronlipeäl-  
lä ja vielä kerran kyllestetyllä keittosuolaliuoksella, kui-  
vataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Öljymäinen raaka-  
tuote liuotetaan tolueeni-etyylisasetaatti-seokseen (90:10)  
35 ja suodatetaan 10-kertaisen painomäärän läpi pihappogeeliä.  
Suodoksesta poistetaan liuotin haihduttamalla, saadaan 4,84  
g amorfista ainetta. Tämä liuotetaan 363 ml:aan kloroformia,

lisätään 242 g hapanta alumiinioxidia (aktiivisuus-aste 1) ja keitetään palautusjäähdyttären 2½ tuntia, samalla hämmennetään, laimennetaan lisäämällä vielä 363 ml kloroformia ja hämmennetään edelleen 5 minuuttia ja jäähdytetään. Seos imusuodatetaan piihappogeelillä, suodostusjäännös pestään kloroformilla ja suodos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Saatu raaka 21-karbaldehydi (4 g) liuotetaan 20 ml:aan metyleenikloridia ja 80 ml:aan asetonia, tähän lisätään 5<sup>o</sup>:ssa 5 minuutin kuluessa 8 ml 8N kromi(VI)-rikkihappo-liuosta ja seosta hämmennetään 45 minuuttia samalla jäällä jäähdyttären. Seos laimennetaan 80 ml:lla jääkylmää vettä, hämmennetään 10 minuuttia, ilman jäähdytystä ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään jääkylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kuivataan. Tislaamalla liuotin pois vesisuihkutyhjössä saadaan kiteinen raakatuote, joka metyleenikloridiliuoksessa suodatetaan 5-kertainen painomäärän läpi neutraalia alumiinioxidia. Tislaamalla liuotin pois pääfraktiosta, saadaan kiteinen aine, joka kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteristä, jolloin saadaan 3β-asetoksi-15β,16β-metyyleeni-20-spiroksa-5,9(11)-dieeni-21-oni, jonka sul.p. on 241-243<sup>o</sup>.

l) Suspensioon, jossa on 1,9 g 3β-asetoksi-15β,16β-metyyleeni-20-spiroksa-5,9(11)-dieeni-21-onia 26,6 ml:ssa kloroformia ja 190 ml:ssa metyylialkoholia, lisätään 19 ml 1N natriumhydroksidiliuosta. Seosta hämmennetään 1 tunti huoneen lämpötilassa, laimennetaan 190 ml:lla vettä ja uutetaan kerran kloroformilla ja yhden kerran kloroformi-metanoli-seoksella (90:10). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan, jonka jälkeen ne haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja saadaan kiteinen raakatuote, joka kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteri-petrolieetteristä. Saatu 3β-hydroksi-15β,16β-metyyleeni-20-spiroksi-5,9(11)-dieeni-21-oni sulaa 244-246<sup>o</sup>:ssa.

m) Suspensiosta, jossa on 400 mg 3β-hydroksi-15β,16β-metyyleeni-20-spiroksa-5,9(11)-dieeni-21-onia 20 ml:ssa toluenia ja 3 ml:ssa sykloheksanonia, tislataan normaalipaineessa 4 ml liuotinta pois. Seos jäähdytetään niin, että

sisälämpötila on noin  $80^{\circ}$ , lisätään 480 mg aluminiumisopropylaattia ja hämmennetään kaksi tuntia keittäen palautusjäähdyttäen. Liuos jäähdytetään huoneen lämpötilaan, siihen lisätään liuos, jossa on 0,4 ml etikkahappoa 0,8 ml:ssa 5 tolueenia ja haihdutetaan neljä kertaa kuiviin 5 ml:n vettä kanssa vesisuihkutyhjössä. Öljymäinen jäännös liuotetaan kloroformiin, pestään peräkkäin jääkylmällä laimealla suolahapolla, vedellä, jääkylmällä natronlipeällä ja vielä kerran vedellä, orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Amorfinen raakatuote erotetaan 50-kertaisella painomäärällä piihappogeeliä ja kromatografoidaan metyleenikloridi-asetoni-seoksella (98:2). Saatu 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spirokso-4,9(11)-dieeni-3,21-dioni sulaa  $172-174^{\circ}$ : 10 ssa sen jälkeen, kun se on kerran kiteytetty uudestaan metyleenikloridi-eetteri-petrolieetteristä.

n) Liuokseen, jossa on 3,27 g 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spirokso-4,9(11)-dieeni-3,21-dionia 16,35 ml:ssa dioksaania ja 6,54 ml:ssa ortomuurahaishappotrimetyyliesteriä, sekoitetaan 0,654 ml liuosta, jossa on 900 mg p-tolueenisulfonihappoa 10 ml:ssa dioksaania ja 2 ml:ssa etyylialkoholia, hämmennetään 4 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen seos kaadetaan samalla hämmennetään 430 ml:aan jääkylmää 0,2 N natriumhydroksidiliuosta ja hämmennetään intensiivisesti 15 minuuttia. Sakka imusuodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan imussa. Saatu raaka 3-etoksi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metyleeni-20-spirokso-3,5,9(11)-trien-21-oni liuotetaan 105 ml:aan asetonia ja käsitellään peräkkäin liuoksella, jossa on 1,13 g natriumasetaatia (trihydraattia) 8,84 ml:ssa vettä, ja jäähdyttäen  $-5^{\circ}$ :seen, käsitellään 1,55 g:lla N-bromiasetamidia ja 1,13 ml:lla etikkahappoa. Seosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia niin, 25 että sisälämpötila on noin  $-3^{\circ}$ , tämän jälkeen vielä 15 minuuttia ilman jäähdytystä, jonka jälkeen lisätään peräkkäin liuos, jossa on 0,88 g kaliumjodidia 17,7 ml:ssa vettä, ja liuos, jossa on 5,58 g natriumtiosulfaattia 17,7 ml:ssa vettä, hämmennetään vielä 5 minuuttia ja laimennetaan 88 ml:lla vettä. 35 Seos uutetaan kloroformilla ja orgaaninen faasi pestään jääkylmällä kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella.

Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan amorfinen jäännös, joka liuotetaan 78 ml:aan dimetyyliform-  
 amidia, lisätään 3,89 g litiumkarbonaattia ja 3,89 g litium-  
 bromidia ja hämmennetään 3 tuntia 100<sup>o</sup>:ssa. Jäähdytetty  
 5 seos kaadetaan samalla hämmentäen 750 ml:aan jäävettä ja  
 sakka imusuodatetaan ja pestään vedellä. Suodatusjäännös  
 liuotetaan kloroformiin, kuivataan natriumsulfaatilla ja  
 haihdutetaan kuiviin vesisuihkutyhjössä. Saatu jäännös liuo-  
 tetaan metyleenikloridiin ja suodatetaan neutraalin aluminium-  
 10 oksidi- (aktiviteetti II) pylvään läpi ja eluoidaan käyttäen  
 samaa liuotinta. Eluaatti haihdutetaan ja toivottu 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
 metyleeni-20-spiroksa-4,6,9(11)-trieeni-3,21-dioni saostuu  
 amorfisessa muodossa lisättäessä eetteriä. Tuote on ohutker-  
 roskromatografisesti yhtenäinen ja sopii käytettäväksi jat-  
 15 kotyöskentelyssä.

Esimerkki 8:

Seosta, jossa on 2,0 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-  
 20-spiroks-4-eeeni-3,21-dionia, 40 ml metyylialkoholia ja 2,45  
 ml 2N vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, hämmennetään 16  
 20 tuntia 60<sup>o</sup>:ssa. Reaktioliuos haihdutetaan vesisuihkutyhjös-  
 sä ja loput vedestä poistetaan haihduttamalla kolme kertaa  
 absoluuttisen etyylialkoholin kanssa. Jäännös liuotetaan kuu-  
 maan metanollin ja saostetaan kiteisenä etyyliasetaatilla.  
 Saatu kalium-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-3-  
 25 okso-17 $\alpha$ -pregn-4-eeeni-21-karboksylaatti kuivataan suurtyh-  
 jössä 80<sup>o</sup>:ssa.

Analyysi: laskettu 8,83 % K; saatu 8,76 % K.

Sama kaliumsuola saadaan työskentelmällä vastaavalla  
 tavalla ja lähtemällä ekvivalenttisesta määrästä 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epok-  
 30 si-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-3-okso-17 $\alpha$ -pregn-4-eeeni-21-  
 karboksyylihapo-metyyliesteriä.

Vastaavalla tavalla voidaan myös 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;  
 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-metyyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni tai 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -  
 epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -bis-metyyleeni-3-okso-17 $\alpha$ -  
 35 pregn-4-eeeni-21-karboksyylihapo-metyyliesteri muuttaa vii-  
 meksi mainitun hapon kaliumsuolaksi.

Esimerkki 9:

Suspensioon, jossa on 1,8 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-20-spiroks-4-eeni-3,21-dionia 18 ml:ssa metyylialkoholia, lisätään 1,5 ml 4N metanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta ja keitetään 1 tunti palautusjäähdyttäen. Normaali-  
 5 paineessa tislataan noin 12 ml liuotinta pois, lisätään 18 ml etyyliasettaattia ja seos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä noin 12 ml:aan. Lisätään uudestaan 18 ml etyyliasettaattia, jonka jälkeen muodostunutta kiteistä saostumaan hämmennetään  
 10 vielä 10 minuuttia, imusuodatetaan, pestään etyyliasettaattilla ja eetterillä ja kuivataan imussa. Kellertävä jauhe liuotetaan 9 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 0,9 ml metyylijodidia ja hämmennetään 40 tuntia huoneen lämpötilassa, suljetussa astiassa. Seos laimennetaan jäävedellä ja sitä  
 15 hämmennetään 15 minuuttia. Saostunut sakka imusuodatetaan, pestään vedellä, liuotetaan kloroformiin ja orgaaninen faasi kuivataan, jonka jälkeen se haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Amorfinen raakatuote erotetaan 30-kertaisella painomäärällä pihappogeeliä ja eluoidaan metyleenikloridi-asetoni-seoksella (95:5). Yhdistetyt yhtenäiset fraktiot kiteytetään  
 20 kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteri-seoksesta, jolloin saadaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-17 $\beta$ -hydroksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-3-okso-17 $\alpha$ -pregn-4-eeni-21-karboksyylihappo-metyyliesteri, sul.p. 189-191 $^{\circ}$ .

25 Vastaavalla tavalla voidaan metyylijodidin sijasta käyttää ekvivalenttista määrää dimetyylisulfaattia.

Esimerkki 10:

Liuosta, jossa on 1,3 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-20-spiroks-4-eeni-3,21-dionia ja 1,3 g DDQ:ta (2,3-dikloori-  
 30 5,6-disyaanibentsokinonia) 26 ml:ssa dioksaania, hämmennetään 15 tuntia 100 $^{\circ}$ :ssa. Tumma reaktioseos haihdutetaan kolme kertaa tolueenin kanssa vesisuihkutyhjössä, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja suodatetaan 10-kertaisen painomäärän läpi aluminiumoksidia (neutraalia). Saatu kiteinen  
 35 aine kiteytetään kerran uudestaan metyleenikloridi-eetteri-seoksesta, jolloin saadaan toivottu 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metyyleeni-20-spiroksi-1,4-dieeni-3,21-dioni, sul.p. 295-296 $^{\circ}$ .

Esimerkki 11:

Seosta, jossa on 1,3 g  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dionia, 17 ml metyylialkoholia ja 1,41 ml 2N vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja lopuksi 20 minuuttia  $60^\circ$ :ssa. Reaktioliuos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja loppu vesi poistetaan haihduttamalla kolme kertaa absoluuttisen etyylialkoholin kanssa. Kiteistä jäännöstä hämmennetään 40 ml:n kanssa etyyliasetaatilla, imusuodatetaan ja suodatusjäännös pestään etyyliasetaatilla ja eetterillä. Saatu hiutalemainen kalium- $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi- $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-3-okso- $17\alpha$ -pregn-4-eeeni-21-karboksylaatti kuivataan suurtyhjössä  $80^\circ$ :ssa.

Analyysi: laskettu 8,31 % K; saatu 8,02 % K.

Sama suola voidaan saada analogisesti käyttämällä reaktiossa ekvivalenttista määrää  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi-3-okso- $17\beta$ -pregn-4-eeeni- $7\alpha,21$ -dikarboksyylihappo-dimetyyliesteriä.

Esimerkki 12:

Seosta, jossa on 1,25 g  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -isopropoksyli-karbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dionia, 15,6 ml metyylialkoholia ja 1,27 ml 2N vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta, hämmennetään 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja lopuksi 20 minuuttia keittäen palautusjäähdyttäen. Reaktioliuos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja loppu vesi poistetaan haihduttamalla kolme kertaa absoluuttisen etyylialkoholin kanssa. Kiteistä jäännöstä hämmennetään 40 ml:n kanssa etyyliasetaatilla, imusuodatetaan ja suodatusjäännös pestään etyyliasetaatilla ja eetterillä. Saatu hiutalemainen kalium- $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi- $7\alpha$ -isopropoksyli-karbonyyli-3-okso- $17\alpha$ -pregn-4-eeeni-21-karboksylaatti kuivataan suurtyhjössä  $80^\circ$ :ssa.

Analyysi: laskettu 7,66 % K; saatu 7,15 % K.

Vastaavalla tavalla lähtemällä ekvivalenttisesta määrästä  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -etoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dionia tai  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi-3-okso- $17\beta$ -pregn-4-eeeni- $7\alpha,21$ -dikarboksyylihappo-7-etyyliesteri-21-metyyliesteriä saadaan  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi-7-etoksikarbonyyli- $17\beta$ -hydrok-



si-3-okso-17 $\beta$ -pregn-4-eeni-21-karboksyylihapon kaliumsuola, jonka analyysi (kaliumpitoisuus) vastaa teoreettista määrää.

Esimerkki 13:

Seosta, jossa on 5,7 g trimetyylisulfoksoniumjodidia  
 5 19 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, hämmennetään 1 tunti huoneen  
 lämpötilassa tarkasti kosteudelta suojaten yhdessä 0,82 g:n  
 kanssa natriumhydridin 72 %:sta (paino/tilavuus)-suspensio-  
 ta mineraaliöljyssä, lisätään 1,46 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-20-spi-  
 roksa-4,6-dieeni-3,21-dionia (vrt. J.Med.Chem., 6, 732-735  
 10 (1963) ja 1,46 ml dimetyylisulfoksidia ja hämmennetään edel-  
 leen 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimenne-  
 taan 146 ml:lla jäävettä, hapotetaan laimealla suolahapolla  
 ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään pe-  
 räkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, jääkylmällä  
 15 laimealla natronlipeällä ja uudestaan kyllästetyllä keitto-  
 suolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdute-  
 taan vesisuihkutyhjössä. Saatu amorfinen raakatuote kromato-  
 grafoidaan 100-kertaisella painomäärällä piihappogeeliä.  
 Eluointi suoritetaan tolueeni-asetoni-seoksella (95:5) ja  
 20 haihduttamalla saadaan 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metyleeni-20-  
 spiroks-4-eeni-3,21-dioni, sul.p. 262-264<sup>o</sup> (kiteytetty ker-  
 ran uudestaan metyleenikloridi/eetteri-seoksesta).

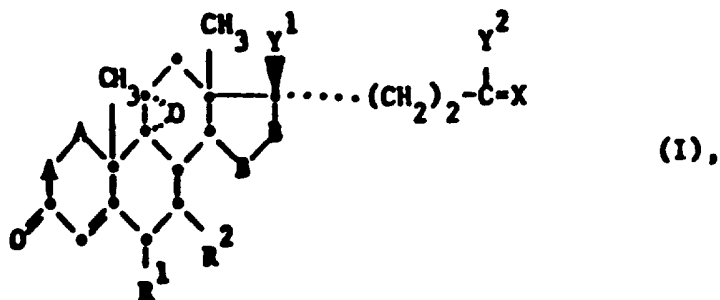
Esimerkki 14:

Seosta, jossa on 10 g 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoksi-7 $\alpha$ -metoksikarbonyy-  
 25 li-20-spiroks-4-eeni-3,21-dionia, 100 ml metyylialkoholia ja  
 7,5 ml 4N metanolipitoista kaliumhydroksidiliuosta, keitetään  
 1 tunti palautusjäähdyttäen. Reaktioseoksesta tislataan nor-  
 maalipaineessa noin 80 ml pois, lisätään 60 ml etyyliasetaat-  
 tia ja suspensio haihdutetaan vesisuihkutyhjössä noin 20 ml:  
 30 aan. Laimennetaan uudestaan 60 ml:lla etyyliasetaattia, jon-  
 ka jälkeen seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 30  
 minuuttia, sen jälkeen sakka imusuodatetaan ja pestään kaksi  
 kertaa eetterillä. Jauhemainen jäännös suspendoidaan 46 ml:  
 aan dimetyyliformamidia ja siihen lisätään 4,6 ml metyylijo-  
 35 didia, jonka jälkeen hämmennetään 40 tuntia huoneen lämpö-  
 tilassa suljetussa astiassa. Laimennetaan 300 ml:lla jäävet-  
 tä, jonka jälkeen sakka erotetaan, pestään vedellä, liuote-

- tetaan etyyliasetaattiin ja liuos haihdutetaan kuiviin vesisuihkutyhjössä. Saatu raakatuote kromatografoidaan 30-kertaisella määrällä pihappogeeliä. Eluoidaan metyleenikloridi-asetoni-seoksella (92:8), näin saaduista yhtenäisistä
- 5 fraktioista poistetaan eetteri, jonka jälkeen muodostunut sakka saostetaan kerran metyleenikloridista eetterillä, saadaan toivottu  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi-3-okso- $17\alpha$ -pregn-4-eeni- $7\alpha,21$ -dikarboksyylihappo-dimetyyliesteri amorfisessa muodossa.
- 10 Vastaavalla tavalla  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -metoksi- $15\beta,16\beta$ -metyleeni-20-spiroks-4-eeni-3,21-dionia voidaan muuttaa  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $17\beta$ -hydroksi- $15\beta,16\beta$ -metyleeni-3-okso- $17\alpha$ -pregn-4-eeni- $7\alpha,21$ -dikarboksyylihappo-dimetyyliesteriksi.

## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien epoksisteroidiyhdisteiden valmistamiseksi



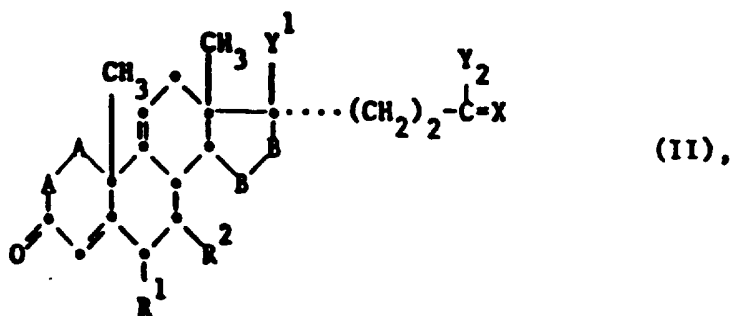
jossa -A-A- on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  tai  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $\text{R}^1$  on vety ja  $\text{R}^2$   $\alpha$ -orientoitunut alempialkoksikarbonyyli, tai  
 $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  yhdessä on  $\alpha$ - tai  $\beta$ -orientoitunut metyleenitähde,  
 -B-B- on ryhmä  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -orientoitunut ryhmä  
 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ,

X on kaksi vetyatomia tai okso,

$\text{Y}^1$  ja  $\text{Y}^2$  yhdessä on happisilta -O- tai

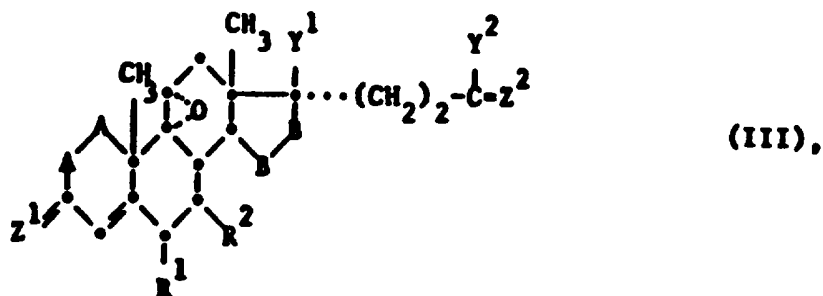
$\text{Y}^1$  on hydroksyyli ja  $\text{Y}^2$  on hydroksyyli, alempialkoksi, tai  
 kun X on  $\text{H}_2$ , myös alempialkanoyylioksi, sekä yhdisteiden,  
 joissa X on okso ja  $\text{Y}^2$  on hydroksyyli, suolojen valmistami-  
 seksi, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II mukainen yhdiste



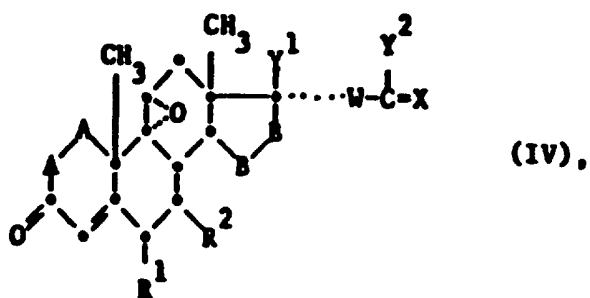
jossa A-A, B-B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X,  $\text{Y}^1$  ja  $\text{Y}^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään peroksihapolla, tai

b) kaavan III mukainen yhdiste



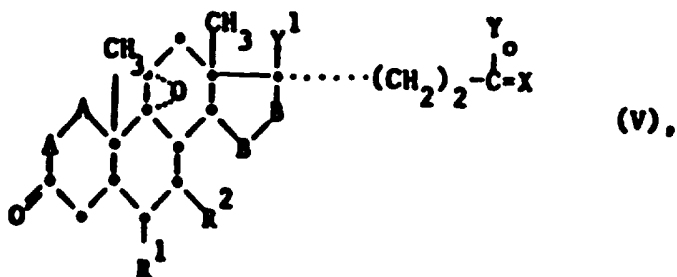
jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä ja ainakin toinen symboleista Z<sup>1</sup> ja Z<sup>2</sup> tarkoittaa hydroksyyliä yhdessä vedyn kanssa ja toinen tarkoittaa samaa tai oksoa, tai symboli Z<sup>2</sup> voi tarkoittaa myös kahta vetyatomia, käsitellään hapetusaineella, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan IV mukainen yhdiste



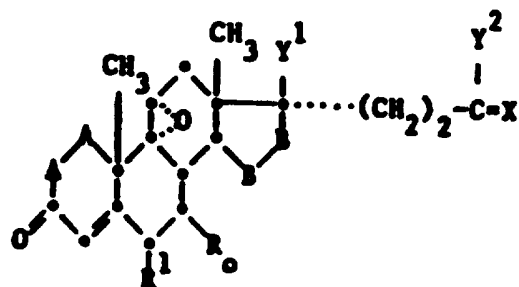
jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja W tarkoittaa ryhmää -CH=CH- tai -C=C-, hydrataan sivuketjun useampikertaisen sidoksen tyydyttämiseksi, tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O- ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan V mukainen yhdiste



jossa A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, Y<sup>1</sup> tarkoittaa hydroksyyliä ja Y<sub>0</sub> tarkoittaa sopivasti poistettavaa ryhmää, syklisoidaan lohkaisemalla ryhmä Y<sub>0</sub> pois, tai

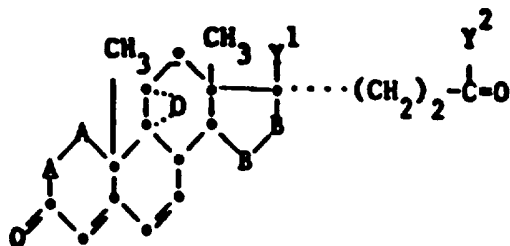
e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyä ja R<sup>2</sup> alempialkoksikarbonyyliryhmää ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan VI mukainen yhdiste



(VI),

jossa A-A, B-B, X, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyä ja R<sub>0</sub> vapaata karboksyyliä, tai tällaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen tai suola muutetaan esteriksi, tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> yhdessä tarkoittavat metyleenisiltaa ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan VII mukaiseen yhdisteeseen



(VII),

jossa A-A, B-B, X, Y<sup>1</sup> ja Y<sup>2</sup> tarkoittavat samaa kuin edellä, liitetään metyleeniryhmä, ja haluttaessa

g) saatuun kaavan I mukaiseen yhdisteeseen, jossa A-A tarkoittaa ryhmää -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, liitetään 1,2-kaksoissidos käsittelemällä dehydrausaineella, ja/tai

h) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin tarkoittavat hydroksyyliiryhmää, syklistoidaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa  $Y^1$  ja  $Y^2$  yhdessä tarkoittavat happisiltaa, lohkaisemalla vettä pois, ja/tai

i) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa kahta vetyatomia, hapetetaan vastaavaksi yhdisteeksi, jossa X tarkoittaa oksoa, ja/tai

j) saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa X tarkoittaa kahta vetyatomia ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin vapaata hydroksyyliiryhmää, pääteasemassa olevat hydroksyyliiryhmät asyloidaan, ja/tai

k) saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa X tarkoittaa oksoa,  $Y^1$  tarkoittaa hydroksyyliä ja  $Y^2$  tarkoittaa hydroksyyliä tai alempialkoksia tai molemmat yhdessä tarkoittavat happisiltaa -O-, muutetaan vastaavan kaavan I mukaisen 17 - hydroksi-21-karboksyylihapon, jossa X tarkoittaa oksoa ja  $Y^1$  ja  $Y^2$  kumpikin tarkoittavat hydroksyyliä, suolaksi, ja/tai tällainen suola muutetaan vapaaksi hapoksi ja/tai vapaa happo tai sen suola muutetaan alempialkyyliesteriksi.

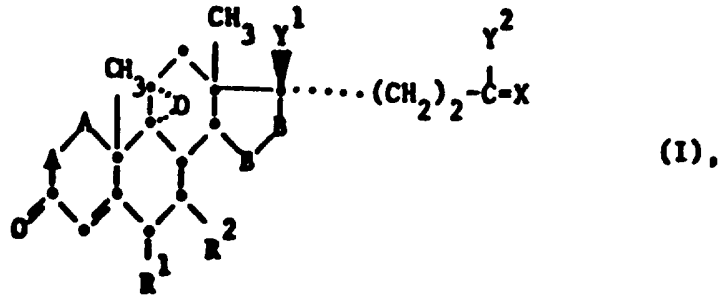
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -metoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $7\alpha$ -isopropoksikarbonyyli-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan  $9\alpha,11\alpha$ -epoksi- $6\beta,7\beta$ -metyyleeni-20-spiroks-4-eeeni-3,21-dioni.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt verkande epoxisteroidföreningar med formeln I



i vilken -A-A- är gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  eller  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $\text{R}^1$  är väte och  $\text{R}^2$   $\alpha$ -orienterad lågalkoxikarbonyl, eller  
 $\text{R}^1$  och  $\text{R}^2$  är tillsammans en  $\alpha$ - eller  $\beta$ -orienterad metylenrest,

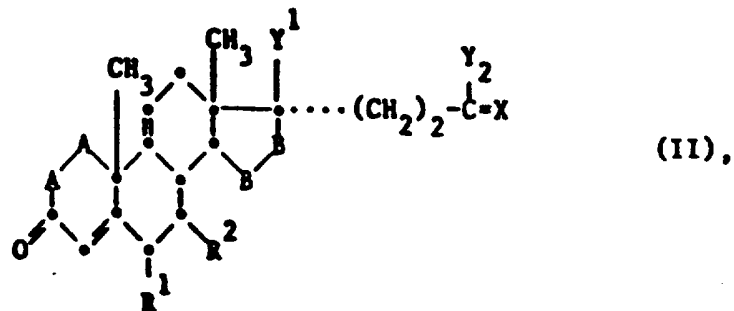
-B-B- är gruppen  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  eller en  $\alpha$ - eller  $\beta$ -orienterad grupp  $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ,

X är två väteatomer eller oxo,

$\text{Y}^1$  och  $\text{Y}^2$  är tillsammans en syrebrygga  $-\text{O}-$  eller

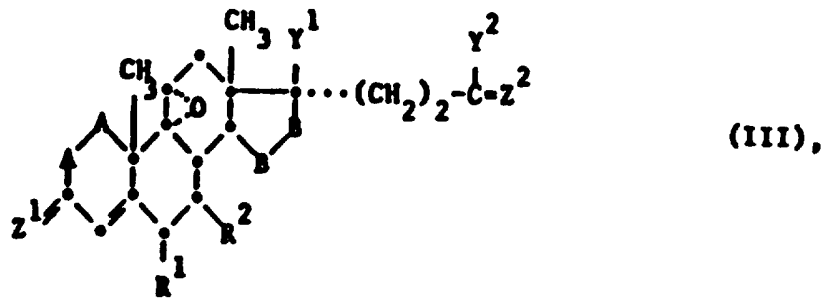
$\text{Y}^1$  är hydroxyl och  $\text{Y}^2$  är hydroxyl, lågalkoxi, eller när X är  $\text{H}_2$ , också lågalkanoyloxi, samt salter av föreningar, i vilka X är oxo och  $\text{Y}^2$  är hydroxyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II



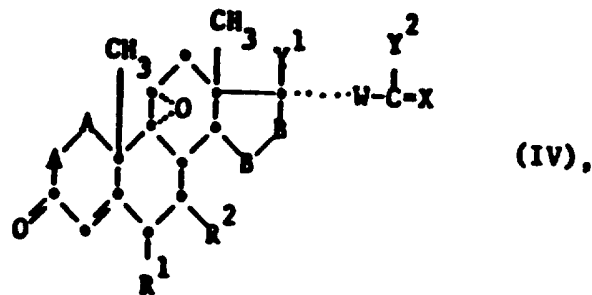
i vilken A-A, B-B,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , X,  $\text{Y}^1$  och  $\text{Y}^2$  betecknar detsamma som ovan, behandlas med en peroxisyra, eller

b) en förening med formeln III



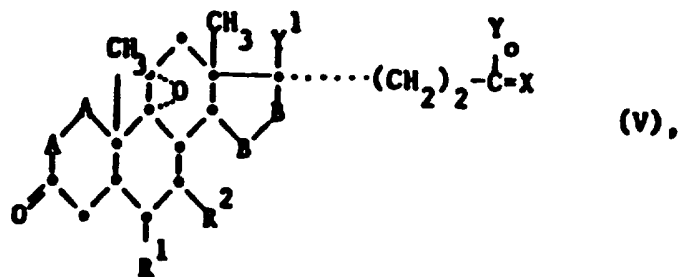
i vilken A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup> och Y<sup>2</sup> betecknar detsamma som ovan, och åtminstone en av symbolerna Z<sup>1</sup> och Z<sup>2</sup> betecknar hydroxyl tillsammans med väte och den andra betecknar detsamma eller oxo, eller symbolen Z<sup>2</sup> kan också beteckna två väteatomer, behandlas med ett oxideringsmedel, eller

c) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y<sup>1</sup> betecknar hydroxyl och de andra symbolerna betecknar detsamma som ovan, en förening med formeln IV



i vilken A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X och Y<sup>2</sup> betecknar detsamma som ovan, Y<sup>1</sup> betecknar hydroxyl och W betecknar gruppen -CH=CH- eller -C≡C-, hydreras för mättnings av den mångfaldiga bindningen sidokedjan, eller

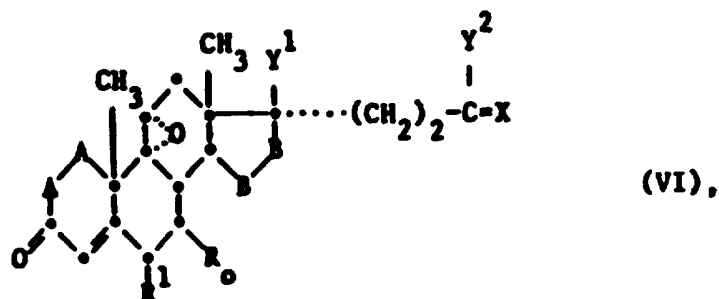
d) för framställning av en förening med formeln I, i vilken Y<sup>1</sup> och Y<sup>2</sup> tillsammans betecknar en syrebrygga -O- och de andra symbolerna betecknar detsamma som ovan, en förening med formeln V





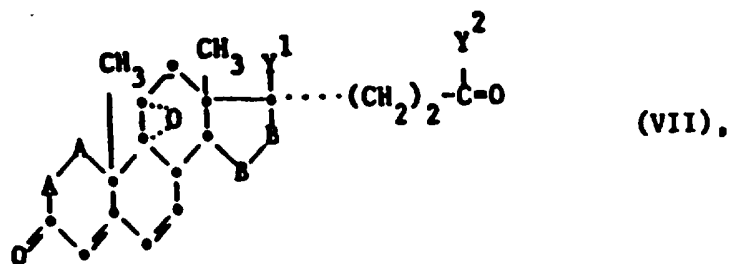
i vilken A-A, B-B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> och X betecknar detsamma som ovan, Y<sup>1</sup> betecknar hydroxyl och Y<sub>0</sub> betecknar en avgående grupp, cykliseras genom att avspalta gruppen Y<sub>0</sub>, eller

e) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>1</sup> betecknar väte och R<sup>2</sup> en lågalkoxikarbonylgrupp och de övriga symbolerna betecknar detsamma som ovan, en förening med formeln VI



i vilken A-A, B-B, X, Y<sup>1</sup> och Y<sup>2</sup> betecknar detsamma som ovan, R<sup>1</sup> betecknar väte och R<sub>0</sub> fri karboxyl, eller ett reaktionsdugligt derivat eller salt av en sådan förening omvandlas till en ester, eller

f) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> tillsammans betecknar en metylenbrygga och de andra symbolerna betecknar detsamma som ovan, en förening med formeln VII



i vilken A-A, B-B, X, Y<sup>1</sup> och Y<sup>2</sup> betecknar detsamma som ovan, införs en metylengrupp, och, om så önskas,

g) till en erhållen förening med formeln I, i vilken A-A betecknar gruppen -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, införs en 1,2-dubbelbindning genom att behandla med ett dehydreringsmedel, och/eller

h) en erhållen förening med formeln I, i vilken  $Y^1$  och  $Y^2$  båda betecknar en hydroxylgrupp, cykliseras till en förening med formeln I, i vilken  $Y^1$  och  $Y^2$  tillsammans betecknar en syrebrygga, genom att avspalta vatten, och/eller

i) en erhållen förening med formeln I, i vilken X betecknar två syreatomer, oxideras till en motsvarande förening, i vilken X betecknar oxo, och/eller

j) i en erhållen förening med formeln I, i vilken X betecknar två väteatomer och  $Y^1$  och  $Y^2$  båda en fri hydroxylgrupp, acyleras de terminala hydroxylgrupperna, och/eller

k) en erhållen förening med formeln I, i vilken X betecknar oxo,  $Y^1$  betecknar hydroxyl och  $Y^2$  betecknar hydroxyl eller lågalkoxi eller båda tillsammans betecknar en syrebrygga -O-, omvandlas till ett salt av en motsvarande 17-hydroxi-21-karboxylsyra med formeln I, i vilken X betecknar oxo och  $Y^1$  och  $Y^2$  båda betecknar hydroxyl, och/eller ett sådant salt omvandlas till en fri syra och/eller en fri syra eller dess salt omvandlas till en lågalkylester.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer  $9\alpha,11\alpha$ -epoxi- $7\alpha$ -metoxi-karbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer  $9\alpha,11\alpha$ -epoxi- $7\alpha$ -isopropoxi-karbonyl-20-spirox-4-en-3,21-dion.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer  $9\alpha,11\alpha$ -epoxi- $6\beta,7\beta$ -metylen-20-spirox-4-en-3,21-dion.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 66 395, 72 744.  
Ruotsi-Sverige(SE) 433 083. USA(US) 3 095 112.