



FI000092929B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT**

92929

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 25 01 1995

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

C 07C 401/00

**S U O M I - F I N L A N D****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus - Patentansökning	913812
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	12.08.91
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	13.02.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	12.08.91
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	14.10.94
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/DK90/00036
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
23.02.89 GB 8904154 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab),  
Industriparken 55, 2750 Ballerup, Danmark, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Calverley, Martin John, Oktobervej 61, 2730 Herlev, Danmark, (DK)  
2. Hansen, Kai, Lidsoevej 45, 2730 Herlev, Danmark, (DK)  
3. Binderup, Lise, Ludvig Hegners Allé 8A, 2630 Tåstrup, Danmark, (DK)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Borenus &amp; Co Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

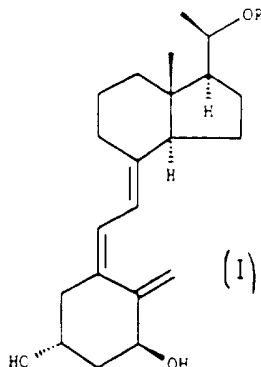
**Menetelmä uusien farmaseuttisesti vaikuttavien vitamiini D analogien valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av nya farmaceutiskt verksamma vitamin D analoger**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

-----

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

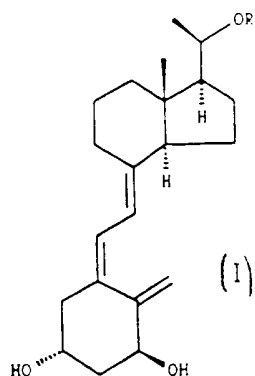
Keksinnön kohteena on kaavan (I) mukaiset yhdisteet



Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on käyttöä ihmisten ja eläinten lääkehoidossa hoidettaessa ja ennaltaehkäistäessä autoimmuunisairauksia mukaan lukien sokeritauti, liikajänteys, tulehdussairaudet, kuten nivelreuma ja astma, sekä sairauksia, joiden tunnusomaisena piirteenä on solun epänormaali differentioituminen ja/tai uudiskasvu, ja/tai epätasapaino immuunijärjestelmässä.

jossa kaavassa R tarkoittaa 4...12 hiiliatomeja sisältävää alkyyliryhmää, joka on valinnaisesti substituutunut hydroksiryhmällä; sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden johdannaiset, joissa yksi tai useampi hydroksiryhmä on transformoitunut -O-asyyli- tai -O-glykossyyli- tai forfaattiesteryhmäksi, jolloin tällainen naamioitu ryhmä on *in vivo* hydrolysoitava, puhtaassa muodossa tai seoksena.

Uppfinningen avser föreningar enligt formel (I)



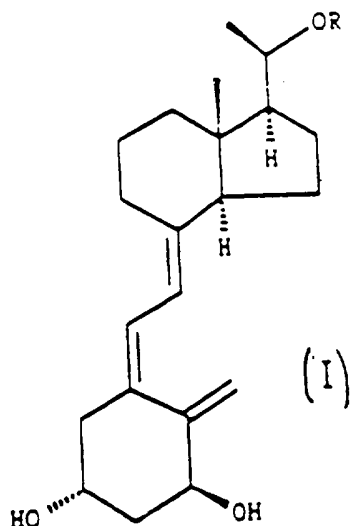
i vilken formel R betecknar en alkylgrupp med 4...12 kolatomer som kan vara substituerad med en hydroxigrupp; samt derivat av föreningarna med formel (I) i vilka en eller flere hydroxigrupper har transformerats till -O-acyl- eller -O-glykosyl- eller fosfatestergrupper, varvid dylika maskerade grupper är hydrolyserbara *in vivo*, i ren form eller som blandningar. De uppfinningsenliga föreningarna finner användning inom human- och veterinärmedicinen vid behandling och profylax av autoimmunsjukdomar, inklusive diabetes mellitus, hypertension, inflammationssjukdomar, såsom reumatisk artrit och astma, samt sjukdomar som kännetecknas av abnorm celdifferentiering och/eller celltillväxt och/eller obalans i immunsystemet.

Menetelmä uusien farmaseuttisesti vaikuttavien vitamiini D analogien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya farmaceutiskt verksamma vitamin D analoger

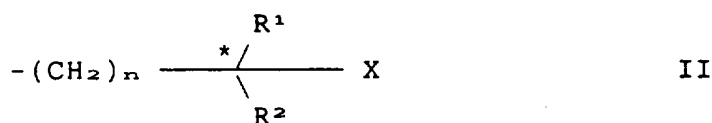
Keksinnön kohteena on toistaiseksi tuntematon luokka yhdisteitä, joilla on immunomoduloiva vaikutus sekä voimakas vaikutus tiettyihin soluihin, mukaan lukien syöpäsolut ja ihosolut, indusoiden näiden differentioitumista ja inhiboiden niiden ei-toivottua uudiskasvua. Keksinnön kohteena on myös farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät näitä yhdisteitä, tällaisten valmisteiden yksikköannokset, ja niiden käyttö autoimmuunisairauksien, mukaan sokeritaudin, kohonneen verenpaineen, tulehdussairauksien, kuten nivelreuma ja astma, sekä sairauksien, joiden tunnusomaisena piirteenä on solujen luonnon differentioituminen, ja/tai solujen uudiskasvun ja/tai immuunijärjestelmän epätasapaino, hoidossa ja ennaltaehkäisyssä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä edustaa yleinen kaava I



jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyliiryhmää, joka sisältää 4...12 hiiliatomia, ja joka on valinnaisesti substituotunut hydroksiryhmällä.

R on ryhmä, jonka kaava on II



missä  $n$  on kokonaisluku 1...7;  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$ , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa sykloalkyyliä, tai yhdessä sen hiiliatomin kanssa (merkitty tähdellä kaavassa II), jossa ryhmä X sijaitsee,  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  voivat muodostaa  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  karbosyklisen renkaan; X tarkoittaa vetyä tai hydroksia.

Tämän keksinnön yhteydessä termi "alempi alkyyli" tarkoittaa suoraa tai haaroittunutta kyllästettyä tai kyllästämätöntä hiiliketjua, joka sisältää 1...5 hiiliatomia, ja termi "alempi sykloalkyyli" tarkoittaa kyllästettyä tai kyllästämätöntä  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  karbosyklistä rengasta.

Kuten kaavoista I ja II voidaan nähdä, ryhmien R, X,  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  tarkoituksesta riippuen, keksinnön mukainen yhdiste voi käsittää useita diastereoisomeerisia muotoja (esim. R tai S konfiguraatio tähdellä merkityssä hiiliatomissa). Keksintö kattaa myös kaikki nämä diastereoisomeerit puhtaassa muodossa sekä myös diastereoisomeerien seoksena. Lisäksi yhdisteen I johdannaiset, joissa yksi tai useampi hydroksiryhmistä on naamioitu ryhmäksi, joka voi muuntua takaisin hydroksiryhmäksi in vivo, kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin ("yhdisteiden I bioreversiibelit johdannaiset tai esilääkkeet").

Termi "yhdisteen I bioreversiibeli johdannainen tai esilääke" sisältää kaavan I mukaisten yhdisteiden johdannaiset, joissa yksi tai useampi hydroksiryhmä on transformoitu -O-asyyli- tai -O-glykosyyli-ryhmäksi, tai fosfaattiesteriksi, mutta ei ole rajoittunut näihin, jolloin tällaiset naamioidut yhdisteet voivat hydrolysoitua in vivo.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R ei ole substituoitunut hydroksilla, ovat toinen esilääkkeiden tyyppi. Nämä yhdisteet

ovat suhteellisen inaktiivisia in vitro, mutta ne muuntuvat kaavan I mukaiseksi aktiiviseksi yhdisteeksi entsyymaattisen hydroksyloinnin kautta sen jälkeen, kun niitä on annettu potilaalle.

Viime aikoina on osoitettu, että  $1\alpha,25$ -dihydroksivitamiini  $D_3$  ( $1,25(OH)_2D_3$ ) vaikuttaa interleukiinien vaikutukseen ja/tai valmistukseen, mikä osoittaa, että tällä yhdisteellä on potentiaalista käyttöä hoidettaessa sairauksia, joiden tunnusomaisena piirteenä on immuunijärjestelmän vajaatoiminta, esimerkiksi autoimmuunisairauksia ja istutteiden hylkäämisreaktioita. Lisäksi muita sairaustiloja, joissa esiintyy epänormaalia interleukinin-1-tuotantoa, esim. tulehdussairauksia, kuten nivelreumaa, voidaan hoitaa yhdisteellä  $1,25(OH)_2D_3$ .

On myös osoittautunut, että  $1,25(OH)_2D_3$  kykenee stimuloimaan solujen differentioitumista ja estämään solujen liiallista nopeaa monistumista, ja onkin ehdotettu, että tämä yhdiste saattaa olla käyttökelpoinen hoidettaessa sairauksia, joissa esiintyy epänormaalia solujen monistumista ja/tai solujen differentiotumista, kuten syöpää ja psoriasista.

On myös ehdotettu, että yhdistettä  $1,25(OH)_2D_3$  voitaisiin käyttää kohonneen verenpaineen ja sokeritaudin hoitoon.

On kuitenkin todettava, että mahdollisuudet käyttää yhdistettä  $1,25(OH)_2D_3$  terapeuttisesti näiden indikaatioiden mukaisesti on erittäin rajoittunut johtuen tämän hormonin hyvin tunnetusta voimakkaasta vaikutuksesta kalsiummetaboliaan; korkeat veripitoisuudet johtavat välittömästi hyperkalsemiaan. Näin ollen tämä yhdiste ja sen aktiiviset synteettiset analogit eivät ole täysin tyydyttäviä käytettäviksi lääkkeinä sellaisia sairauksia vastaan, jotka saattavat vaatia lääkkeen jatkuvaa annostamista suhteellisen suurina annoksina, kuten psoriasis, syöpä tai immuunisairaudet.

Tunnetaan ennestään lukuisia vitamiinin  $D_3$  oksa-analogeja.  $1\alpha,25$ -dihydroksi-20-oksa-21-norvitamiini  $D_3$  ja  $1\alpha$ -hydroksi-20-oksa-21-norvitamiini  $D_3$  on selitetty julkaisussa N. Kubodera et al, Chem. Pharm. Bull., 34, 2286 (1986),  $1\alpha,25$ -dihydroksi-22-oksavitamiini  $D_3$  ja  $25$ -hydroksi-22-oksavitamiini  $D_3$  on selitetty julkaisussa E. Murayama et al, Chem. Pharm. Bull., 34, 4410 (1986), J. Abe et al, FEBS LETTER, 226, 58 (1987) ja EP patenttihakemuksessa nro 184 112, ja  $1\alpha,25$ -dihydroksi-23-oksavitamiini  $D_3$  on selitetty EP patenttihakemuksessa nro 78704.

In vitro suoritettut kokeet osoittavat, että eräät näistä yhdisteistä saattavat olla edullisempia kuin  $1,25(OH)_2D_3$ . Näin ollen  $1\alpha,25$ -dihydroksi-22-oksavitamiinilla  $D_3$  on vain yksi neljästoista osa yhdisteen  $1\alpha,25(OH)_2D_3$  affiniteetista vasta-kuoriutuneen kananpojan suoliston sytosoliseen reseptoriin, heikompi affiniteetti kuin yhdisteellä  $1,25(OH)_2D_3$  ihmisen valkosoluleukemia solulinjassa (HL-60) olevaan reseptoriin, ja se indusoi aktiivisesti HL-60-solujen differentioitumista.

Vastakohtana keksinnön mukaisille yhdisteille yllä mainituilla 22-oksa-yhdisteillä on S-konfiguraatio 20-asemassa.

Vitamiini-D-analogin käyttökelpoisuus edellä mainituissa indikaatioissa ei johdu ainoastaan siitä, että sen sitova affiniteetti asianomaisiin reseptoreihin verrattuna suolistoreseptoriin on suhteellisesti edullinen, vaan se johtuu myös yhdisteen kohtalosta elimistössä.

Nyt on todettu, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä esiintyy edullinen selektiivisyys mitä tulee reseptorisitoutumiseen ja että niillä samalla on hyvä biosaatavuus sekä kemiallinen ja metabolinen pysyvyys.

Yhdisteiden selektiivisyyttä havainnollistaa se, että vaikka niillä on suuri affiniteetti kasvainsolujen reseptoriin (samanlainen tai paljon parempi kuin yhdisteellä  $1,25(OH)_2D_3$ ) ja

pitoisuus, joka tarvitaan ihmisen monosyyttikasvaimen solulinjan solun differentioitumisen indusoimiseksi, on samanlainen tai huomattavasti alhaisempi kuin saman tulokseen pääsemiseen tarvittava pitoisuus yhdistettä  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , niiden sitoutumisaffiniteetti suolistoreseptoriin on alhaisempi kuin yhdisteen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . In vivo rottakokeissa yhdisteet aiheuttavat vähemmän aktiivisesti virtsan liikakalkkipitoisuutta ja veren liikakalkkipitoisuutta kuin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Tämä tekee keksinnön mukaisista yhdisteistä erityisen sopivia ihmisen ja eläinten sairauksien sekä paikallista että systeemistä hoitoa ja ennaltaehkäisyä varten, kun kyseessä ovat sairaudet, joille on tunnusomaista epänormaali solun äkkinäinen monistuminen ja/tai solun differentioituminen, esimerkiksi tietyt ihotaudit, kuten psoriasis ja tietyt syöpämuodot, esim. leukemia ja luuytimen sidekudostuminen, sekä sairaudet, joille on tunnusomaista immuunijärjestelmän epätasapaino, esim. immuunikato eli AIDS, sekä kun halutaan saavuttaa hylkimistä vastustava reaktio kuten kudosten tai elinsiirtojen yhteydessä, sekä hoidettaessa aknea, sokeritautia ja kohonnutta verenpainetta ja tulehdussairauksia, kuten nivelreumaa ja astmaa. Koska keksinnön mukaiset yhdisteet voivat edistää karvapussisolujen differentioitumista, näitä yhdisteitä voidaan käyttää kaljupäisyyden hoitoon.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan sopivasti valmistaa vitamiini D-johdannaisesta 1 (tai sen 20R isomeerista) (Tetrahedron, 43, 4609 (1987)) menetelmillä, jotka on osoitettu Kaaviossa 1. Johdannaisen 1 hapettaminen esimerkiksi käyttäen van Rheenen'n menetelyä (Tetrahedron Letters, 1969, 985) tuottaa ketonia 2, joka pelkistetään 20R-alkoholiksi 3. Kun käytetään sopivaa kiraalista pelkistintä, 3 voidaan valmistaa erittäin suurella stereoselektiivisyydellä, mutta 3 valmistetaan sopivasti 2:n  $\text{NaBH}_4$ -pelkistyksellä ja erottamalla muodostunut pieni määrä vastaavaa 20S-alkoholia kromatografisesti. Yhdisteen 3 O-alkylointi yhdisteen III tuottamiseksi suoritetaan käsittelemällä emäksisissä olosuhteissa yleisen kaavan

Z-R<sup>3</sup> mukaisella sivuketjun rakentavalla lohkolle, missä Z on poistuva ryhmä kuten halogeeni (Cl, Br tai I) tai p-tolueenisulfonyylioksi tai metaanisulfonyylioksi, ja R<sup>3</sup> on R (kuten kaavassa I) tai valinnaisesti radikaali, joka voidaan myöhemmin muuntaa R:ksi missä tahansa sopivassa vaiheessa (tai useiden vaiheiden aikana). Näin ollen ryhmällä R<sup>3</sup> ei välttämättä ole sama merkitys yhdisteissä III, IV, V ja VI tietyn synteessin edetessä. Ryhmän R<sup>3</sup> muuntaminen ryhmäksi R voi hyvinkin käsittää useita vaiheita ja voi mahdollisesti sisältää molekyylin herkan trieenijärjestelmän väliaikaisen suojaamisen. Sen lisäksi, että suoritetaan mahdollisesti tarvittava muokaus sivuketjussa (R<sup>3</sup>), yhdisteen III muuntaminen yhdisteeksi I käsittää fotoisomerisointivaiheen sekä desilylointivaiheen, analogisesti niiden vaiheiden kanssa, joita käytetään muiden vitamiini-D-analogien synteessin viimeisissä vaiheissa (kts EP patentti 0 227 826).

Sivuketjun rakentavat lohkot R<sup>3</sup>Z ovat joko tunnettuja yhdisteitä (useita on esitetty kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT/DK89/00079) tai ne voidaan valmistaa analogisesti hakemuksessa PCT/DK89/00079 selitettyjen menetelmien kanssa. Ryhmä R<sup>3</sup> on tyypillisesti identtinen kaavan II kanssa, kun ko. kaavassa X on suojattu OH-ryhmä, esim. tetrahydropyranyylioksi tai trialkyylisilyylioksi. (Sellaiset THP-eetterit R<sup>3</sup>Z, joita mahdollisesti ei ole esitetty hakemuksessa PCT/DK89/00079, voidaan helposti valmistaa vastaavasta alkoholista).

Seuraavia standardilyhenteitä käytetään tämän selityksen yhteydessä: Me = metyyli; Et = etyyli; Pr<sup>n</sup> = n-propyyli; Pr<sup>i</sup> = isopropyyli; Bu<sup>t</sup> = tert-butyyli; THP = tetrahydro-4H-pyran-2-yyli; THF = tetrahydrofuraani; Ts = p-tolueenisulfonyyli; TBA = tetra-(n-butyyli)-ammonium.





Huomautuksia kaavioon 1

- a) Hapetus esim.  $O_2$ :lla käyttäen  $Cu(AcO)_2$ :ta, 2,2'-bipyridyyliä ja 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaania katalyyttina.
- b) Pelkistys (esim.  $NaBH_4$ :llä).
- c) Alkylointi sivuketjuosalla  $R^3Z$  emäksen (esim.  $KOH$ ,  $KOBu^t$  tai  $KH$ ) läsnäollessa käyttäen katalyyttia (esim. 18-Crown-6) tai käyttämättä katalyyttia, liuotuksessa, esim. THF.
- d) Valinnanvarainen sivuketjussa olevan funktionaalisen ryhmän muokkaus.
- e) Isomerisointi käyttäen  $\gamma$ -triplektiherkistäjää, esim. antraseenia.
- f) Suojaryhmän poisto käyttäen  $TBA^+F^-$  tai HF.

On todettava, että vaikka esitetyillä välituotteilla saattaa olla hydroksyyli-ryhmät suojattuina tert-butyyli-dimetyylisilylieettereinä, keksinnön piiristä ei suljeta pois vaihtoehtoisten, alalla hyvin tunnettujen hydroksyyliä suojaavien ryhmien käyttöä (esim. joita on selitetty julkaisussa T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", Wiley, New York, 1981), tai vaihtoehtoisten suojaryhmän poistoreaktioiden käyttöä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet on tarkoitettu käytettäväksi farmasuttisissa koostumuksissa, jotka ovat käyttökelpoisia ihmisten ja eläinten sairauksien hoidossa, kuten edellä on selitetty.

Tarpeellinen määrä kaavan I mukaista yhdistettä (jota seuraavassa kutsutaan aktiiviseksi komponentiksi) terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseksi vaihtelee tietenkin sekä erityisen yhdisteen, käytetyn antotavan että hoidettavan nisäkkään mukaan. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, nivelensisäisesti, suonensisäisesti tai paikallisesti. Ne imeytyvät hyvin suoneen annettuina ja tämä on edullisin antotapa systeemisiä sairauksia hoidettaes-

sa. Ihosairauksia, kuten psoriasisista, hoidettaessa paikallinen tai suonensisäinen muoto on edullinen.

Hoidettaessa hengitystiesairauksia kuten astmaa, aerosoli on edullisin.

Vaikka onkin mahdollista antaa aktiivista komponenttia yksin pelkän kemikaalin muodossa, on kuitenkin edullisempaa esittää se farmaseuttisena koostumuksena. Aktiivista komponenttia sisältyy sopivasti koostumukseen 1 ppm ... 0,1% koostumuksen painosta.

"Yksikköannoksella" tarkoitetaan ehjää, toisin sanoen yksittäistä annosta, joka voidaan antaa potilaalle ja joka voidaan helposti käsitellä ja pakata siten, että se pysyy fyysisesti ja kemiallisesti stabiilina annosyksikkönä, joka sisältää joko aktiivista komponenttia sellaisenaan tai seoksena kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisten laimentimien tai kantoainesten kanssa.

Sekä eläinten että ihmisten lääkehoitoon tarkoitetut keksinnön mukaiset koostumukset käsittävät aktiivista komponenttia yhdessä sen farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa, sekä valinnanvaraisesti yhtä tai useampaa muuta terapeutista komponenttia. Kantoaineen (-aineiden) tulee olla "hyväksyttävä" siinä suhteessa, että sen täytyy sopia yhteen koostumusten muiden ainesosien kanssa eikä se saa olla vastaanottajalleen haitallinen.

Koostumukseen kuuluu esim. sellaiset, jotka ovat suun kautta, peräsuolen kautta, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (mukaan lukien ihonalaisesti ja suonensisäisesti), nivelensisäisesti ja paikallisesti annettavassa muodossa.

Koostumukset voidaan sopivasti esittää yksikköannosmuotona ja ne voidaan valmistaa farmasian hyvin tuntemilla menetelmillä. Kaikkiin näihin menetelmiin kuuluu aktiivisen komponentin

yhdistäminen kantoaineen kanssa, joka kantoaine muodostaa yhden tai useamman lisäkomponentin. Koostumukset valmistetaan yleensä yhdistämällä aktiivinen komponentti tasaisesti ja läheisesti nestemäiseen kantoaineeseen tai hienojakoiseen kiinteään kantoaineeseen tai molempiin, ja sitten tarpeen mukaan muotoilemalla tuote halutuksi koostumukseksi.

Keksinnön mukaiset suun kautta annettavat koostumukset voivat olla erillisten yksiköiden muodossa kapsuleina, pusseina, tabletteina tai pastilleina, jotka kukin sisältävät ennaltamäärätyn määrän aktiivista komponenttia; jauheen tai rakeiden muodossa; vesipitoisessa tai vedettömässä nesteessä olevan liuoksen tai suspension muodossa; tai öljy-veteen tai vesi-öljyyn emulsion muodossa. Aktiivinen komponentti voi myös olla lääkepullossa, lääkemehuna tai tahnana.

Tabletti voidaan valmistaa puristamalla tai muovaamalla aktiivinen komponentti valinnanvaraisesti yhdessä yhden tai useamman lisäkomponentin kanssa. Puristetut tabletit voidaan valmistaa sopivassa koneessa puristamalla vapaasti juoksevassa muodossa, kuten jauheena tai rakeina oleva aktiivinen komponentti, joka valinnanvaraisesti on sekoitettuna sideaineeseen, voiteluaineeseen, inerttiin laimentimeen, pinta-aktiiviseen aineeseen tai dispergoivaan aineeseen. Muovattut tabletit voidaan valmistaa sopivassa koneessa muovaamalla jauhemaisen aktiivisen komponentin ja sopivan kantoaineen seosta, joka on kostutettu inertillä nestemäisellä laimentimella.

Peräsuolen kautta annettavat koostumukset voivat olla peräpuikon muodossa, joka peräpuikko sisältää aktiivista komponenttia ja kantoainetta, kuten kaakaovoita, taikka peräruiskeen muodossa.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat koostumukset sisältävät sopivasti aktiivisen komponentin steriiliä öljymäistä tai vesipitoista valmistetta, joka on edullisesti vastaanottajan veren kanssa isotonista.

Nivelensisäisesti annettavat koostumukset voivat olla aktiivisen komponentin steriilin vesipitoisen valmisteen muodossa, jolloin aktiivinen komponentti voi olla mikrokiteisessä muodossa. Esimerkkinä mainittakoon vesipitoinen mikrokiteinen suspensio. Liposomaalisia koostumuksia tai biohajoavia polymeerijärjestelmiä voidaan myös käyttää aktiivisen komponentin saamiseksi nivelensisäisesti ja silmään annettavaan muotoon.

Paikallista annostamista varten sopivia koostumuksia ovat esimerkiksi nestemäiset tai puoli-nestemäiset valmisteet, kuten linimentit, pesunesteet, levitteet, öljy-veteen tai vesi-öljyyn emulsiot, kuten voiteet, salvat tai tahnat; tai liuokset tai suspensiot, kuten tipat.

Astman hoitoon voidaan käyttää sisäänhengitettäviä jauheita, ponnevalmisteita tai sumutteita, joita voidaan annostaa sumutussäiliöstä, höyrystysastiasta tai hajotusastiasta. Koostumusten hiukkaskoko annostettaessa on edullisesti alueella 10...100  $\mu$ .

Tällaiset koostumukset ovat edullisimmin hienojakoisessa muodossa, jotta ne voidaan annostaa keuhkoihin jauheen hengityslaitteesta, tai ne ovat jauhemaisina ponneannostuskoostumuksina. Kun kyseessä on ponnekoostumukset, jotka ovat liuoksena tai sumutteena, vaikutus voidaan saavuttaa joko valitsemalla venttiili, jolla on halutut sumutussominaisuudet (eli kykenee tuottamaan sumun, jonka hiukkaskoko on halutunlainen) tai sisällyttämällä aktiivinen komponentti suspendoituneena jauheena, jonka hiukkaskoko on säädetty. Nämä ponnekoostumukset voivat olla joko jauhetta levittäviä koostumuksia tai koostumuksia, jotka annostavat aktiivisen komponentin liuoksen tai suspension pisaroina.

Jauhetta levittävät ponnekoostumukset käsittävät edullisesti kiinteän aktiivisen komponentin dispergoituneita hiukkasia sekä nestemäistä ponneainetta, jonka kiehumispiste on alle

18 °C ilmakehän paineessa. Nestemäinen ponneaine voi olla mikä tahansa, jonka tiedetään olevan sopiva lääkeannostusta varten ja se voi käsittää yhden tai useamman C<sub>1</sub>...C<sub>6</sub>-alkyyli-hiilivedyn tai halogenoidun C<sub>1</sub>...C<sub>6</sub>-alkyyli-hiilivedyn tai niiden seoksen; klooratut ja fluoratut C<sub>1</sub>...C<sub>6</sub>-alkyyli-hiilivedyt ovat erityisen edullisia. Koostumus sisältää yleensä 45...99,9% paino/paino ponneainetta ja 1 ppm ... 0,1% p/p aktiivista ainetta.

Edellä mainittujen ainesosien lisäksi keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää yhtä tai useampaa muuta ainesosaa, kuten laimentimia, puskureita, aromiaineita, sideaineita, pinta-aktiivisia aineita, paksuntimia, voiteluaineita, säilöntäaineita, esim. metyylihydroksibentsoaattia (mukaan lukien anti-oksidantit), emulgaattoreita ja sen kaltaisia aineita.

Koostumukset voivat lisäksi sisältää muita terapeuttisesti aktiivisia yhdisteitä, joita yleensä käytetään edellä mainittujen tautien hoitoon.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä jostakin edellä mainitusta taudista kärsivien potilaiden hoitamiseksi, jossa menetelmässä hoitoa tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä yksin tai yhdessä yhden tai useamman muun terapeuttisesti vaikuttavan yhdisteen kanssa, jollaista yhdistettä tavallisesti käytetään kyseisen taudin hoitoon. Hoito keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja/tai muilla terapeuttisesti aktiivisilla yhdisteillä voi olla samanaikainen tai se voi tapahtua väliajoin.

Hoidettaessa systeemisiä sairauksia annetaan edullisesti päivittäisiä annoksia, jotka ovat välillä 0,1...100 µg, edullisesti 0,2...25 µg kaavan I mukaista yhdistettä. Ihosairauksien paikallisessa hoidossa levitetään salvoja, voiteita tai nesteitä, jotka sisältävät 0,1...500 µg/g, ja edullisesti 1...100 µg/g, kaavan I mukaista yhdistettä. Suun kautta annettavat koostumukset muodostetaan edullisesti tableteiksi, kapseleiksi

tai tipoiksi, jotka sisältävät 0,05...50 µg, edullisesti 0,1...25 µg kavan I mukaista yhdistettä yksikköannosta kohden.

Keksintöä selitetään nyt edelleen seuraavilla rajoittamattomilla valmistusesimerkeillä ja esimerkeillä.

### Valmistusesimerkit ja esimerkit

#### Yleistä

Esimerkkien mukaiset yhdisteet I on lueteltu Taulukossa 1. Kaavion 1 mukaiset välituotteet, joihin valmistusesimerkeissä viitataan, löytyvät numeron mukaan Taulukosta 2, joka esittää niiden kaavan.

Ydinmagneettiselle resonanssispektrille (300 MHz) kemialliset siirtymäarvot ( $\delta$ ) on esitetty deuteriokloroformiliuoksissa verrattuna sisäiseen tetrametyylisilaaniin ( $\delta = 0$ ) tai kloroformiin ( $\delta = 7,25$ ). Multipletin arvo, joko määrätty (dubletti (d), tripletti (t), kvartetti (q)) tai määräämätön (m) annetaan suunnilleen keskikohdalta ellei aluetta ole esitetty (s = singletti, b = leveä). Kytkeväkierot ( $J$ ) esitetään Hertzeinä ja ne on joskus approksimoitu lähimpään yksikköön.

Eetteri on dietyylieetteri ja se kuivattiin natriumin avulla. THF kuivattiin natriumbentsofenonin avulla. Petroolieetteri viittaa pentaanifraktioon. Reaktiot suoritettiin huoneen lämpötilassa ellei muuta ole ilmoitettu. Jatkokäsittelytoimenpiteet, joihin esimerkeissä viitataan, käsittävät laimentamisen asianomaisella liuottimella (tai muussa tapauksessa orgaanisella reaktioliuottimella), uuttamisen vedellä ja sitten suolavedellä, kuivaamisen vedettömän  $MgSO_4$ :n avulla ja konsentroimisen alipaineessa jäännöksen saamiseksi.

Taulukko 1: Esimerkkien yhdisteet I (R esitetty kaavassa II)

Yhdisteen numero	Esimerkin numero	Kaava (II)			
		n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X
101	2	1	H	Pr <sup>1</sup>	OH
102	3	2	Me	Me	OH
103	12	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		OH
104	11	3	H	H	OH
105	4	3	Me	Me	OH
106	5	3	Et	Et	OH
107	9	3	Pr	Pr	OH
108	10	4	Me	Me	H
109	1	4	Me	Me	OH
110	6	4	Et	Et	OH
111	7	5	H	H	OH
112	8	5	Me	Me	OH
113	13	6	Me	Me	OH



Taulukko 2:

Yhd. nro	Valm. nro	Kaava	
		Tyyppi (Kaavio 1)	R <sup>3</sup>
4	11	III	-CH <sub>2</sub> -CH=CMe <sub>2</sub>
5	33	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CHMe <sub>2</sub>
6	9	III	-CH <sub>2</sub> -CH[OSi(Me <sub>2</sub> )Bu <sup>t</sup> ]CHMe <sub>2</sub>
7	12	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(OH)Me <sub>2</sub>
8	37	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
9	31	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OSi(Me <sub>2</sub> )Bu <sup>t</sup>
10	15	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(O-THP)Me <sub>2</sub>
11	14	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(O-THP)Et <sub>2</sub>
12	26	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Et <sub>2</sub>
13	32	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub>
14	3	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(O-THP)Me <sub>2</sub>
15	18	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
16	19	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Et <sub>2</sub>
17	22	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OSiMe <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>
18	28	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
19	39	III	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
20	35	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CHMe <sub>2</sub>
21	13	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(OH)Me <sub>2</sub>
22	38	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(OH)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>
23	36	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OSi(Me <sub>2</sub> )Bu <sup>t</sup>
24	16	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(O-THP)Me <sub>2</sub>
25	17	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(O-THP)Et <sub>2</sub>
26	27	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Et <sub>2</sub>
27	34	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Pr <sup>n</sup> <sub>2</sub>
28	25	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
29	24	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Et <sub>2</sub>
30	23	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OSi(Me <sub>2</sub> )Bu <sup>t</sup>
31	29	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
32	40	IV	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -C(OSiMe <sub>3</sub> )Me <sub>2</sub>
33	4	V	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(O-THP)Me <sub>2</sub>
34	10	VI	-CH <sub>2</sub> -CH(OH)CHMe <sub>2</sub>

Valmistus 1

## Yhdiste 2

Liokseen, jossa oli 1(S),3(R)-bis-(tert-butyylidimetyyli-silyylioksi)-20(S)-formyyli-9,10-secopregna-5(E),(7E),10(19)-trienä (3.44 g, 6 mmol) (1) N,N-dimetyyliformamidissa (150 ml), lisättiin 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaania (600 mg, 5.3 mmol), kupari(II)asetatti monohydraattia (90 mg, 0.45 mmol) ja 2,2'-bipyridyyliä (72 mg, 0.45 mmol). Hyvin sekoitettuun liuokseen kuplitettiin ilmaa 6 päivää lämpötilassa 40 °C.

Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (500 ml), uutettiin vedellä (2 x 100 ml) ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridilla (3 x 50 ml) ja kuivattiin käyttäen MgSO<sub>4</sub>. Etyyliasetaatti haihdutettiin pois, ja kiinteä jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, 10% eetteri petrooli-eetterissä eluenttina), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä.

NMR:  $\delta$  = 0.037 (s, 3H), 0.043 (s, 3H), 0.056 (s, 6H), 0.49 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.5-2.30 (m, 13H), 2.13 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.70 (t, 1H), 2.89 (bd, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.43 (d, 1H) ppm.

Valmistus 2

## Yhdiste 3 ja sen 20S-isomeeri

Yhdistettä 2 (Valm. 1) (3.10 g, 5.5 mmol) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (140 ml) ja siihen lisättiin natriumboorihydriidiä (0.35 g, 3.3 mmol). Tämän jälkeen lisättiin metanolia tiipottain 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 20 minuuttia, minkä jälkeen laimennettiin etyyliasetaatilla (560 ml). Liuos uutettiin vedellä (5 x 150 ml) ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridilla (150 ml), kuivattiin käyttäen MgSO<sub>4</sub> ja haihdutettiin, jolloin saatiin väritöntä öljyä. Öljymäinen jäännös puhdistettiin kromatografialla (silikageeli,

15% etyyliasettaatti petroolieetterissä eluenttina) ja kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 3.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.62 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.10-2.10 (m, 14H), 1.15 (d, 3H), 2.30 (bd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.45 (d, 1H) ppm.

Ne fraktiot, jotka sisälsivät enemmän polaarista 20S-isomeeria haihdutettiin, jolloin saatiin väritön jäännös, joka kiteytettiin metanolista:

NMR,  $\delta$  = 0.052 (bd, 12H), 0.54 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.22 (d, 3H), 1.20-2.10 (m, 14H), 2.30 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.44 (d, 1H) ppm.

### Valmistus 3

Yhdiste 14 ( $R^3$  = 5-(tetrahydro-4-H-pyran-2-yylioksi)-5-metyyli-1-heksyyli)

Liokseen, jossa oli yhdistettä 3 (561 mg, 1 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin kaliumhydroksidia (0.70 g, 10 mmol), 18-Crown-6:a (40 mg) ja 2-(6-bromi-2-metyyli-2-heksyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraania (Valmistus 5a) (2.7 g, 10 mmol). Seosta sekoitettiin voimakkaasti viikonlopun yli, reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin alipaineessa.

: Jäännös puhdistettiin kromatografiolla (silikageeli, 10% eeteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin yhdistettä 14 värittömänä öljynä.

: NMR,  $\delta$  = 0.054 (m, 12H), 0.54 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.07 (d, J=6, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15-1.95 (m, 23H), 2.02 (t, 1H), 2.20 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.53

(dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.79 (d, J=11, 1H), 6.45 (d, J=H, 1H) ppm.

#### Valmistus 4

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-[5'-(tetra-hydro-4H-pyran-2"-yylioksi)-5'-metyyli-1'-heksyylioksi]-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 33)

Liuos, jossa oli yhdistettä 14 (400 mg, 0.5 mmol), antraseenia (200 mg, 1.1 mmol) ja trietyyliamiinia (1 tippa) dikloorimetaanissa (15 ml) typen alla Pyrexpullossa, säteilytettiin korkeapaine-ultravioletttilampusta, tyyppiä TQ 150Z2 (Hanau), tulevalla valolla huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Liuos suodatettiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakaa välituoteyhdistettä (Yhdiste IV, Kaavio 1, R<sup>3</sup> = 5-(tetrahydro-4-H-pyran-2-yylioksi)-5-metyyli-1-heksyyli). Tämä liuotettiin tetrahydrofuraaniin (THF) (15 ml) ja siihen lisättiin tetra-n-butyyliammoniumfluoridin trihydraattia (1.05 g, 3.3 mmol). Liuosta lämmitettiin 60 °C:ssa typpi-ilmakehässä tunnin ajan. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos jaettiin etyyliasetaatin (50 ml) ja natriumvetykarbonaatin kyllästetyn vesiliuoksen (10 ml) väliin. Orgaaninen kerros pestiin vedellä (10 ml), kuivattiin ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografialla (100 g, silikageeli, 50% etyyliasetaatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä.

NMR,  $\delta$  = 0.56 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.1-2.05 (m, 24H), 2.17 (bd, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.22 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.33 (bs, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.39 (d, 1H) ppm.

#### Valmistus 5a

2-(6-Bromi-2-metyyli-2-heksyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraani

Sekoitettuun, jäällä jäädytettyyn liuokseen, jossa oli etyyli-5-bromi-pentanoaattia (18.7 ml) kuivatussa eetterissä (100 ml), lisättiin tipoittain tunnin aikana suodatettu liuos Grignard reagenssia, joka oli valmistettu magnesiumista (10 g) ja metyylijodidista (25 ml) kuivatussa eetterissä (200 ml). Reaktioseosta pidettiin vielä 30 minuuttia jäähauteessa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin aikana ennen kuin se kaadettiin sekoitettuun, jäällä jäädytettyyn ammoniumkloridin (30 g) liuokseen vedessä (200 ml). Kun voimakas reaktio oli lakannut, eetterikerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin lisämäärällä eetteriä. Yhdistetyt eetterikerrokset pestiin perättäisesti vedellä ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakaa välituetta (6-bromi-2-metyyli-2-heksanoli) vaaleankeltaisena öljynä. Tämä liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml), minkä jälkeen 3,4-dihydro-2H-pyraania (8.9 ml) ja pyridinium-p-tolueenisulfonaattia (0.8 g) lisättiin huoneen lämpötilassa. Tunnin kuluessa reaktioliuos laimennettiin eetterillä (250 ml) ja uutettiin perättäisesti natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella (150 ml), vedellä (100 ml) ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella (100 ml). Tuote kuivattiin ja liuotin poistettiin alipaineessa, minkä jälkeen tuote puhdistettiin kromatografialla (150 g silikageeli, 10% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.40-1.95 (m, 12 H), 3.42 (t, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.72 (m, 1H) ppm.

#### Valmistus 5b

2-(6-bromi-3-etyyli-2-heksyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraani

Käyttäen valmistuksen 5a kanssa analogista menettelyä valmistettiin otsikkoyhdistettä etyyli-4-bromibutanoaatista ja etyy-

lijodidista johdetusta Grignard-reagenssista.

NMR on sopusoinnussa rakenteen kanssa.

#### Valmistus 6

5-hydroksi-2,2,6-trimetyyli-3(E)-hepteeni

Liokseen, jossa oli dietyyli-isobutyryylimetyylifosfonaattia (22 g), tetrabutyyliammonium-bromidia (4 g) ja pivaldehydiä (13 ml) dikloorimetaanissa (340 ml), lisättiin natriumhydroksidin 4 N vesiliuos (140 ml). Seosta sekoitettiin yli yön ja, kun oli laimennettu vedellä, orgaaninen faasi jatkokäsiteltiin. Välituote, 5-okso-2,2,6-tri-metyyli-3(E)-heptaani erotettiin sitten tislaamalla (s.p. 45...48 °C/0,1 mbar). Tämän yhdisteen sekoitettua, jäällä jäädytettyä liuosta (5 g) cerium(III)kloridin 0,4 M metanoliliuoksessa (90 ml) käsiteltiin annoksittain natriumboorihydridillä (1,4 g). 10 minuutin kuluttua seos jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.87 (d, 3H, J = 6.8), 1.02 (s, 9H), 1.50 (bs, 1H), 1.70 (m, 1H), 3.77 (bt, 1H), 5.36 (dd, 1H, J = 7.4 ja 15.7), 5.65 (dd, 1H, J = 15.7 ja 0.8).

HUOM: Tämä raseeminen seos erotettiin käyttäen Sharpless'in kineettistä erotusmenettelyä (J. Amer. Chem. Soc. 1981, 103, 6237), jolloin saatiin joko S-muotoa (käyttäen (-)-di-isopropyylitartraattia) tai R-muotoa (käyttäen (+)-di-isopropyylitartraattia). Näitä eristettyjä muotoja voidaan käyttää lähtöaineina seuraavissa vaiheissa niissä reaktioissa, jotka tässä selitetään rasemaatin muuntamisena sivuketjun rakentavaksi lohkoksi ja sitten halutuksi esimerkin 2 mukaiseksi yhdisteeksi.

#### Valmistus 7

3-metyyli-2-(tert-butyyliidimetyylisilyylioksi)-butanali

Liuosta, jossa oli 5-hydroksi-2,2,6-trimetyyli-3(E)-hepteeniä (Valmistus 6) (4,5 g), imidatsolia (5 g) ja tert-butyylidimetyylisilylikloridia (5 g) dimetyyliformamidissa (50 ml) sekoitettiin tunnin ajan. Jatkokäsittely (eetteri) ja tislaukset tuottivat välituotteena 5-(tert-butyldimetyylisilylioksi)-2,2,6-trimetyyli-3(E)-hepteeniä öljynä. (s.p. 65...69 °C/0,03 mbar). Tämän yhdisteen liuos (7 g) metanolissa (100 ml) ja dikloorimetaanissa (320 ml) -70°C:ssa käsiteltiin otsonoidulla hapella kunnes reaktion katsottiin kuluneen loppuun (tlc analyysi) (40 minuuttia), minkä jälkeen trifenyylifosfiinia (9 g) lisättiin ja reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Jatkokäsittely (dikloorimetaani) ja tislaukset tuottivat otsikkoyhdistettä öljynä, s.p. 45...48 °C/1 mbar.

NMR  $\delta$  = 0.04 (s, 6H), 0.90 (d, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 2.01 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.8 ja 2.1), 9.58 (d, 1H, J = 2.1).

#### Valmistus 8

3-metyyli-2-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-1-(trifluorimetaanisulfonylioksi)butaani

Sekoitettuun, jäällä jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 3-metyyli-2-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)butanolia (Valmistus 7) (0,5 g) THF:ssä (4 ml) ja etanolissa (8 ml), käsiteltiin natriumboorihydridillä (0,1 g). 20 minuutin kuluttua reaktioseos jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti), jolloin saatiin välituotteena 3-metyyli-2-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-1-butanolia öljynä. Tämä yhdiste liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml), jäädytettiin 0 °C:seen, ja käsiteltiin pyridiinillä (0,5 ml) ja trifluorimetaanisulfonihapon anhydridillä (0,5 ml). Kun oli sekoitettu tunnin ajan, reaktioseos jatkokäsiteltiin (eetteri), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.90 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.84 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H, J = 9.9 ja 6.8), 4.43 (d, 1H, J = 9.9 ja 3.8).

Valmistus 9

1(S), 3(R)-bis(tert-butyylidimetyyli-silyylioksi)-20(R)-(3'-metyyli-2'-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-1'-butoksi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 6)

Sekoitettua liuosta, jossa oli yhdistettä 3 (0,24 g), 18-Crown-6:tta (40 mg) ja kaliumtert-butoksidia (0,15 g) kuivassa THF:ssä (4 ml), käsiteltiin 3-metyyli-2-tert-butyylidimetyyli-silyylioksi-1-trifluorimetaanisulfonyylioksi)butaanilla (Valmistus 8) (0,3 g). 15 minuutin kuluttua reaktioseos jatkokäsiteltiin (eetteri), ja jäännös puhdistettiin kromatografiolla (silikageeli, 2% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä diastereoisomeerien suunnilleen tasaisena seoksena (epimeerit asemassa 2').

NMR  $\delta$  = 0.0-0.12 (m, 18H), 0.53 ja 0.54 (2s, 3H), 0.60-2.65 (m, 52H), 2.87 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, J = 11.4), 6.46 (d, 1H, J = 11.4).

Valmistus 10

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(2'-hydroksi-3'-metyyli-1'-butoksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 34)

Sekoitettua liuosta, jossa oli 1(S), 3(R)-bis(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-20(R)-(3'-metyyli-2'-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-1'-butoksi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieniä (Yhdiste 6) (0,2 g) ja tetrabutyyliammoniumfluoridia (0,7 g) THF:ssä (5 ml), lämmitettiin 60 °C:ssa typen alla tunnin ajan. Kun reaktioseos oli jäähtynyt, se jatkokäsiteltiin (etyyli-asetaatti). Puhdistus kromatografiolla (silikageeli; etyyli-asetaatti eluenttina) tuotti otsikkoyhdistettä.

NMR:  $\delta$  = 0.58 ja 0.60 (2s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.9), 0.98 (d, 3H, J = 6.9), 1.05-2.70 (m, 20H), 2.86 (m, 2H), 3.13-3.63 (m, 5H), 4.22 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 5.12 (m,



1H), 5.87 (d, 1H, J = 11.4), 6.57 (d, 1H, J = 11.4).

#### Valmistus 11

1(S),3(R)-bis-[tert-butyylidimetyylisilyylioksi]-20(R)-(3-metyyllibut-2-en-1-yylioksi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni (Yhdiste 4)

Liuokseen, jossa oli yhdistettä 3 (0,61 g) kuivassa THF:ssä (10 ml), lisättiin kaliumhydroksidijauhetta (1,2 g), 18-Crown-6:tta (80 mg) ja 3,3-dimetyyliallylibromidia (2,2 g). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia, minkä jälkeen seos jaettiin eetterin ja veden väliin. Eetterikerros pestiin suolavedellä, kuivattiin ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin öljyä. Puhdistus kromatografialla (silikageeli; 2%...5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), mitä seurasi kiteytys metanolista, tuotti yhdistettä 4 neulasina.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (bs, 12H), 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.10 (d, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.05-1.82 (m, 10H), 1.90 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, J = 11.5), 6.46 (d, 1H, J = 11.5).

#### Valmistus 12

1(S),3(R)-bis-[tert-butyylidimetyylisilyylioksi]-20(R)-(3-hydroksi-3-metyyli-1-butoksi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni (Yhdiste 7)

HUOM: Tämä valmistus havainnollistaa trieenijärjestelmän III suojaamista SO<sub>2</sub>-adduktina sivuketjun funktionaalisten ryhmien tehokkaan muokkaamisen mahdollistamiseksi.

Yhdisteen 4 (100 mg) liuosta parissa pisarassa eetteriä käsiteltiin -10 °C:ssa nestemäisellä rikkidioksidilla (3 ml).

Sekoitetun seoksen annettiin lämmitä spontaanisti hitaan typ-  
pivirran alla, ja 30 minuutin kuluttua jäljellä oleva haihtuva  
aine poistettiin pyörivässä haihduttimessa. Jäännös liuotet-  
tiin THF:iin (2 ml) ja käsiteltiin seoksella, joka oli valmis-  
tettu lisäämällä THF:ia (1 ml) elohopea(II)asetaatin (100 mg)  
vesiliuokseen (1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 5 °C:ssa 18  
tuntia ja käsiteltiin sitten 3N NaOH:lla (3 ml), ja sitten  
NaBH<sub>4</sub>:n (0,05 g) liuoksella 3N NaOH:ssa (2 ml). Seokseen lisät-  
tiin etyyliasetaattia ja se suodatettiin seliitin läpi. Orgaa-  
ninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin ja konsentroi-  
ttiin vakuumissa, jolloin saatiin kumimaista ainetta. Tämä  
liuotettiin/suspendoitiin 96% etanoliin (4 ml) yhdessä  
natriumbikarbonaatin (0,2 g) kanssa ja sekoitettua seosta kuu-  
mennettiin palautusjäähdyttäen typen alla 80 minuuttia. Seok-  
sen jäähdyttyä siihen lisättiin etyyliasetaattia ja seos uutet-  
tiin vedellä. Orgaaninen kerros pestiin vedellä. Orgaaninen  
kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin ja konsentroititiin  
vakuumissa, jolloin saatiin jäännös.

Kromatografinen puhdistus (silikageeli, 5%...30% eetteri pet-  
roolieetterissä eluenttina) tuotti yhdistettä 7.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.54 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.89 (s,  
9H), 1.13 (d, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.00-2.20 (m,  
15H), 2.30 (bd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.27 (m,  
1H), 3.45 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.21 (m, 1H),  
4.52 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.79 (d, 1H, J =  
11.4), 6.45 (d, 1H, J = 11.4).

### Valmistus 13

1(S), 3(R)-bis-[tert-butyylidimetyylisilyylioksi]-20(R)-(3-  
hydroksi-3-metyyli-1-butoksi-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-  
trieni (Yhdiste 21)

Pyrex-pullossa oleva yhdisteen 7 liuos (40 mg) dikloorimetaa-  
nissa (4 ml), joka sisälsi antraseenia (20 mg) ja trietyyli-  
amiinia (50  $\mu$ l), säteilytettiin korkeapaine-ultraviolettii-

valolampusta (tyyppi TQ150Z2 Hanau) tulevalla valolla 15 °C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin ja konsentroidtiin vakuuimissa, jolloin saatiin jäännös. Kromatografinen puhdistus (silikageeli, 30% eetteri petroolieetterissä eluentina) tuotti yhdistettä 21.

NMR on sopusoinnussa rakenteen kanssa.

#### Valmistus 14

Yhdiste 11 ( $R^3$  = 4-(tetrahydro-4H-pyran-2-yylioksi)-4-etyyli-1-heksyyli)

Liokseen, jossa oli yhdistettä 3 (561 mg, 1,0 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin kalium tert-butoksidia (0,4 g, 3,6 mmol), 18-Crown-6:tta (80 mg) ja 2-(6-bromi-3-etyyli-3-heksyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraania (Valmistus 5b) (1,08 g, 3,68 mmol). Seosta sekoitettiin yli yön, minkä jälkeen laimennettiin etyyliasetaatilla (60 ml), sitten pestiin vedellä (3 x 10 ml) ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella (10 ml), kuivattiin  $MgSO_4$ :llä ja konsentroidtiin vakuuimissa. Yhdiste puhdistettiin sitten kromatografiolla (150 g silikageeli, 10% eetteri petroolieetterissä eluentina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.55 (s, 3H), 0.82 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H),  $J$  = 6), 1.0-2.1 (m, 25 H), 2.03 (bt, 1H), 2.18 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.87 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 5.79 (d, 1H,  $J$  = 11), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 11) ppm.

#### Valmistus 15

Yhdiste 10 ( $R^3$  = 4-(tetrahydro-4H-pyran-2-yylioksi)-4-etyyli-1-pentyyli)

Seuraamalla valmistuksen 14 menettelyä ja käyttämällä 2-(5-bromi-2-metyyli-2-pentyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraania 2-(6-bromi-3-etyyli-3-heksyylioksi)-tetrahydro-4H-pyraanin sijasta, saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H,  $J$  = 6), 1.19 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.9-2.0 (m, 21 H), 2.03 (m, 1H), 2.16 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.87 (bd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J$  = 11), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 11) ppm.

#### Valmistus 16

Yhdiste 24 ( $R^3$  = 4-(tetrahydro-4H-pyran-2-yylioksi)-4-metyyli-1-pentyyli)

Pyrex-pullossa oleva liuos, jossa oli valmistusesimerkissä 15 valmistettua yhdistettä 10 (200 mg, 0,27 mmol), antraseenia (200 mg, 1,1 mmol) ja trietyyliamiinia (1 piasara) dikloori-metaanissa (15 ml) typpi-ilmakehässä, säteilytettiin korkeapaine-ultraviolettivalon avulla (tyyppi TQ150Z2 Hanau) tulevalla valolla noin 10°C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroidtiin vakuuissa ja puhdistettiin kromatografisesti (30 g silikageeli, 50% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.53 (s, 3H), 0.87 (m, 18H), 1.06 (d, 3H,  $J$  = 6), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.0-1.9 (m, 21 H), 1.98 (bt, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.85 (bs, 1H), 5.16 (bs, 1H), 5.99 (d, 1H,  $J$  = 11), 6.24 (d, 1H,  $J$  = 11) ppm.

Valmistus 17

Yhdiste 25 ( $R^3$  = 4-(tetrahydro-4H-pyran-2-yylioksi)-4-etyyli-1-heksyyli)

Noudattaen valmistusesimerkissä 16 toteutettua menettelyä, mutta käyttäen valmistusesimerkissä 14 valmistettua yhdistettä 11 valmistusesimerkissä 15 valmistetun yhdisteen 10 sijasta, haluttua yhdistettä saatiin värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.53 (s, 3H), 0.82 (m, 6H), 0.87 (s, 18H), 1.06 (d, 3H,  $J$  = 6), 1.0-1.9 (m, 25 H), 1.98 (bt, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.85 (bs, 1H), 5.16 (bs, 1H), 5.99 (d, 1H,  $J$  = 11), 6.24 (d, 1H,  $J$  = 11) ppm.

Valmistus 18

Yhdiste 15 ( $R^3$  = 5-trimetyylisilyylioksi-5-metyyli-1-heksyyli)

Yhdisteen 3 (561 mg, 1,0 mmol) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin kaliumtert-butoksidia (0,65 g, 5,8 mmol), 18-Crown-6:tta (120 mg) ja 6-bromi-2-metyyli-2-trimetyylisilyylioksi-heksaania (1,4 ml, 5,0 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ja jatkokäsiteltiin (eetteri). Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (40 g silikageeli, 2% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytettiin metanolista.

S. p. : 75,5...77,5 °C.

NMR:  $\delta$  = 0.05-0.09 (m, 21H), 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.15-2.0 (m, 17H), 2.02 (t, 1H), 2.17 (d, 1H), 2.31 (d, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.85 (bd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.46 (d, 1H) ppm.

Valmistus 19

Yhdiste 16 ( $R^3$  = 5-trimetyylisilyylioksi-5-etyyli-1-heptyyli)

Yhdisteen 3 (561 mg, 1,0 mmol) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin kalium tert-butoksidia (0,45 g, 4,0 mmol), 18-Crown-6:tta (80 mg) ja 7-bromi-3-etyyli-3-trimetyylisilyylioksi-heptaania (0,44 ml, 1,5 mol). Reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia ja jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti). Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (100 g silikageeli, 5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytettiin metanolista.

S. p. : 70,5...72,5 °C.

NMR:  $\delta$  = 0.04-0.10 (m, 21H), 0.55 (s, 3H), 0.80 (dt, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.43 (dq, 4H), 1.00-1.96 (m, 17H), 2.04 (bt, 1H), 2.17 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.86 (bd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.46 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.

Valmistus 20

1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-6-kloori-heksaani

Liokseen, jossa oli 6-kloori-heksan-1-olia (6,8 ml, 75,4 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin tert-butyylidimetyylisilyylikloridia (12,5 g, 83 mmol) ja imidatsolia (10,21 g, 150 mmol), ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittely (dikloorimetaani) ja tislaukset tuotti otsikkoyhdistettä öljynä.

K. p. : 130-134 °C/12 mbar.

NMR:  $\delta$  = 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.27-1.60 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.59 (t, 2H) ppm.

Valmistus 21

1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-6-jodiheksaani

Liuosta, jossa oli natriumjodidia (13,5 g, 90 mmol) ja 1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-6-kloori-heksaania (Valmistus 20) (8,35 g, 22 mmol) asetonissa (70 ml), palautusjäähdytettiin yli yön. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja suodatettiin. Suodos jatkokäsiteltiin (heksaani) jolloin saatiin haluttua yhdistettä keltaisena öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.22-1.60 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.59 (t, 2H) ppm.

#### Valmistus 22

Yhdiste 17 ( $R^3$  = 6-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-1-heksyyli)

Yhdisteen 3 (516 mg, 0,9 mmol) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (8 ml) lisättiin kalium tert-butoksidia (0,65 g, 5,8 mmol), 18-Crown-6:tta (100 mg) ja 1-tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-6-jodi-heksaania (Valmistus 21) (1,70 ml, 5 mmol). Seosta sekoitettiin yli yön ja jatkokäsiteltiin (eetteri). Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (100 g sili-kageeli, 30% tolueeni petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytettiin metanolista.

S. p. : 84-87 °C.

NMR:  $\delta$  = 0.03 (s, 6H), 0.06 (m, 12H), 0.54 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.10-1.82 (m, 18H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.14 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J$  = 11.4), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 11.4) ppm.

#### Valmistus 23

Yhdiste 30 ( $R^3$  = 6-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-1-heksyyli)

Pyrex-pullossa olevaa liuosta, jossa oli valmistusesimerkissä 22 valmistettua yhdistettä 17 (238 mg, 0,3 mmol), antraseenia (150 mg, 0,8 mmol) ja trietyyliamiinia (2 pisaraa) dikloorimetaanissa (12 ml) typen alla, säteilytettiin korkeapaine-ultravioletti lampusta, tyyppi TQ150Z2 (Hanau), tulevalla valolla 15 °C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroidtiin vakuuissa ja puhdistettiin kromatografisesti (40 g silikageeli, 10% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.03 (s, 6H), 0.04 (m, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.53 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 1.06 (d, 3H), 1.00-2.30 (m, 22H), 2.44 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.99 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.24 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.

#### Valmistus 24

Yhdiste 29 ( $R^3 = 5$ -trimetyylisilyylioksi)-5-etyyli-1-heptyyli)

Pyrex-pullossa olevaa liuosta, jossa oli valmistusesimerkissä 19 valmistettua yhdistettä 16 (300 mg, 0,4 mmol), antraseenia (300 mg, 1,7 mmol) ja trietyyliamiinia (1 pisara) dikloorimetaanissa (15 ml) typen alla, säteilytettiin korkeapaine-ultravioletti lampusta, tyyppi TQ150Z2 (Hanau), tulevalla valolla 15 °C:ssa 45 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroidtiin vakuuissa ja puhdistettiin kromatografisesti (15 g silikageeli, 30% tolueeni petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.08 (s, 9H), 0.54 (s, 3H), 0.80 (ds, 6H), 0.87 (s, 18H), 1.07 (d, 3H), 1.43 (bq, 4H), 1.00-2.25 (m, 20H), 2.45 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.99 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.24 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.



Valmistus 25

Yhdiste 28 ( $R^3$  = 5-trimetyylisilylioksi-5-metyyli-1-heksyyli)

Pyrex-pullossa olevaa liuosta, jossa oli valmistusesimerkissä 18 valmistettua yhdistettä 15 (3,50 g, 4,7 mol), antraseenia (2,2 g, 12 mmol) ja trietyyliamiinia (0,5 ml) dikloorimetäänissa (175 ml) typen alla, säteilytettiin korkeapaine-ultraviolettilla lampusta, tyyppi TQ150Z2 (Hanau), tulevalla valolla 15°C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroitettiin vakuuissa ja puhdistettiin kromatografisesti (75 g silikageeli, 5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05-0.10 (m, 21H), 0.54 (s, 3H), 0.87 (s, 18H), 1.06 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.15-1.90 (m, 17H), 1.99 (t, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.86 (bd, 1H), 5.16 (bs, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.23 (d, 1H) ppm.

Valmistus 26

Yhdiste 12 ( $R^3$  = 4-trimetyylisilylioksi-4-etyyli-1-heksyyli)

Liuos, jossa oli kalium tert-butoksidia (1,95 g, 17 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (15 ml), lisättiin tipoittain ruiskulla 40 minuutun kuluessa liokseen, jossa oli yhdistettä 3 (1,68 g, 3 mmol), 18-Crown-6:tta (600 mg) ja 6-bromi-3-etyyli-3-trimetyylisilylioksi-heksaania (2,53 ml, 9 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml), jota sekoitettiin typen alla. Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 45 minuuttia ja jatkokäsiteltiin (heksaani). Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (140 g silikageeli, 30% tolueeni petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytettiin metanolista.

S. p. : 52-57 °C.

NMR:  $\delta$  = 0.05-0.1 (m, 21H), 0.55 (s, 3H), 0.80 (dt, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.10-2.05 (m, 20H), 2.18 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.86 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.46 (d, 1H) ppm.

#### Valmistus 27

Yhdiste 26 ( $R^3$  = 4-trimetyylisilyylioksi)-4-etyyli-1-heksyyli)

Pyrex-pullossa olevaa liuosta, jossa oli valmsitusesimerkissä 26 valmistettua yhdistettä 12 (1,0 g, 1,3 mmol), antraseenia (1,0 g, 5,6 mmol) ja trietyyliamiinia (3 pisaraa) dikloorimetaanissa (70 ml) typen alla, säteilytettiin korkeapaine-ultravioletti lampusta, tyyppi TQ150Z2 (Hanau), tulevalla valolla 15 °C:ssa 55 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroidiin vakuuissa ja puhdistettiin kromatografisesti (35 g silikageeli, 2% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.05-0.10 (m, 21H), 0.54 (s, 3H), 0.80 (dt, 6H), 0.87 (s, 18H), 1.06 (d, 3H), 1.0-2.05 (m, 20H), 2.16 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.85 (bd, 1H), 5.16 (bs, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.23 (d, 1H) ppm.

#### Valmistus 28

Yhdiste 18 ( $R^3$  = 6-metyyli-6-trimetyylisilyylioksi-1-heptyyli)

Yhdisteen 18-Crown-6 (264 mg, 1 mmol) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (4 ml) lisättiin tipoitain ruiskulla 3 minuutin kuluessa seokseen, jossa oli yhdistettä 3 (561 mg, 1 mmol), 7-bromi-2-metyyli-2-trimetyylisilyylioksi-heptaanina (1,5 ml, 4 mmol) ja kaliumhydriä (0,6 ml, 20% suspensioina öljyssä) ja jota sekoitettiin typen alla. Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 3 tuntia ja jatkokäsiteltiin (eetteri). Raaka tuote puhdistettiin kromatografisesti (75 g silikageeli,

5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytettiin metanolista.

NMR:  $\delta$  = 0.06 (m, 12H), 0.08 (s, 9H), 0.54 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.00-1.83 (m, 18H), 1.90 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.15 (bd, 1H), 2.31 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.87 (bd, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J$  = 11.4), 4.46 (d, 1H,  $J$  = 11.4) ppm.

#### Valmistus 29

Yhdiste 31 ( $R^3$  = 6-metyyli-6-trimetyylisilyylioksi-1-heptyyli)

Pyrex-pullossa olevaa liuosta, jossa oli valmistusesimerkissä 28 valmistettua yhdistettä 18 (400 mg, 0152 mmol), antraseenia (300 mg, 1,7 mmol) ja trietyyliamiinia (3 pisaraa) dikloorimetaanissa (20 ml) typen alla, säteilytettiin korkeapaine-ultraviolettia lampusta, tyyppi TQ150Z2 (Hanau), tulevalla valolla 15 °C:ssa 30 minuuttia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroidtiin vakuuimissa ja puhdistettiin kromatografisesti (35 g silikageeli, 5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä kumina.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.08 (s, 9H), 0.53 (s, 3H), 0.87 (s, 18H), 1.06 (d, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.00-2.30 (m, 22H), 2.44 (dd, 1H), 2.81 (bd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.99 (d, 1H,  $J$  = 11.3), 6.24 (d, 1H,  $J$  = 11.3) ppm.

#### Valmistus 30

1-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-4-kloori-butaani

Liokseen, jossa oli 4-kloori-butan-1-olia (10 ml, 100 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (100 ml), lisättiin tert-butyylidimetyylisilyylikloridia (20,8 g, 120 mmol) ja imidatsolia (13,61 g, 200 mmol) ja reaktioseosta sekoitettiin yli yön

huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittely (etyyliasetaatti) ja tislaukset tuottivat otsikkoyhdistettä öljynä.

K. p.: 89-92°C/12 mbar.

NMR:  $\delta$  = 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.65 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.63 (t, 2H) ppm.

#### Valmistus 31

Yhdiste 9 ( $R^3$  = 4-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-1-butyylili)

Yhdisteen 18-Crown-6 (264 mg, 1 mmol) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (4 ml) lisättiin tipoittein ruiskulla 2 minuutin kuluessa seokseen, jossa oli yhdistettä 3 (561 mg, 1 mmol) 4-kloori-1-tert-butyylidimetyylisilyylioksi-butaania (Valmistus 30) (1,5 ml, 5 mmol) ja kaliumhydriä (0,6 ml, 20% suspensio öljyssä) ja jota sekoitettiin typen alla. Tuloksena saatua liuosta sekoitettiin 3 1/2 tuntia ja jatkokäsiteltiin (eetteri). Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti (75 g silikageeli, 5% eetteri petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin väritöntä kumia, joka kiteytettiin metanolista.

S. p.: 91-96°C.

NMR:  $\delta$  = 0.03 (m, 6H), 0.06 (s, 12H), 0.54 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.06 (d, 3H), 1.00-1.83 (m, 14H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.14 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.86 (bd, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H), 3.61 (t, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.79 (d, 1H,  $J$  = 11.4), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 11.4) ppm.

#### Valmistus 32

Yhdiste 13 ( $R^3$  = 4-trimetyylisilyylioksi-4-(1-propyyli)-1-heptyyli)

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 31 kuvatulla menetelmällä, paitsi että 4-kloori-1-tert-butyylidimetoksi-butaani

korvattiin 7-bromi-4-(1-propyyli)-4-trimetyylisilyylioksi-heptaanilla.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 12H), 0.07 (s, 9H), 0.55 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.87 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.00-1.85 (m, 22H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.19 (bd, 1H), 2.30 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.87 (bd, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.55 (t, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.46 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.

### Valmistus 33

Yhdiste 5 ( $R^3 = 5$ -metyyli-1-heksyyli)

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 31 kuvatulla menetelmällä, paitsi että 4-kloori-1-tert-butyyliidimetoksi-butaani korvattiin 1-bromi-5-metyyli-heksaanilla.

S. p. : 79,5...81 °C.

NMR:  $\delta$  = 0.06 (m, 12H), 0.55 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.00-1.85 (m, 17H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (bt, 1H), 2.16 (bd, 1H), 2.31 (bd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.87 (bd, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.80 (d, 1H,  $J = 11.4$ ), 6.46 (d, 1H,  $J = 11.4$ ) ppm.

### Valmistus 34

Yhdiste 27 ( $R^3 = 4$ -trimetyylisilyylioksi-4-(1-propyyli)-1-heptyyli)

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 23 kuvatulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 22 valmistettu yhdiste 17 korvattiin valmistusesimerkissä 32 valmistetulla yhdisteellä 13.

NMR:  $\delta$  = 0.04 (m, 6H), 0.05 (s, 6H), 0.07 (s, 9H), 0.54 (s, 3H), 0.80-0.93 (m, 24H), 1.06 (d, 3H), 1.00-2.07 (m, 24H),

2.19 (m, 2H), 2.45 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.86 (m, H), 5.17 (m, 1H), 5.99 (d, 1H, J = 11.2), 6.24 (d, 1H, J = 11.2) ppm.

### Valmistus 35

Yhdiste 20 (R<sup>3</sup> = 5-metyyli-1-heksyyli)

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 23 kuvatulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 22 valmistettu yhdiste 17 korvattiin valmistusesimerkissä 33 valmistetulla yhdisteellä 5.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 6H), 0.53 (s, 3H), 0.85 (d, 6H), 0.87 (s, 18H), 1.06 (d, 3H), 1.00-1.92 (m, 18H), 1.98 (bt, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.99 (d, 1H, J = 11.3), 6.24 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

### Valmistus 36

Yhdiste 23 (R<sup>3</sup> = 4-tert-butyylidimetyylisilylioksi-1-butyyli)

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 23 kuvatulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 22 valmistettu yhdiste 17 korvattiin valmistusesimerkissä 31 valmistetulla yhdisteellä 9.

NMR:  $\delta$  = 0.05 (m, 18H), 0.53 (s, 3H), 0.87 (m, 27H), 1.06 (d, 3H), 1.00-2.30 (m, 18H), 2.44 (dd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.61 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.99 (d, 1H, J = 11.3), 6.24 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

### Valmistus 37

Yhdiste 8 (R<sup>3</sup> = 2-(1-hydroksisykloheksyyli)etyyli)

Käyttäen valmistusesimerkin 11 menettelyä, mutta käyttämällä 2-sykloheksyyliideeni-1-bromietaania (2,5 g) 3,3-dimetyyli-allylibromidin sijasta saatiin välituoteyhdiste III

( $R^3 = \text{CH}_2\text{-CH}=\overline{\text{C}}\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_2$ ). Tätä tuotetta (100 mg) käytettiin valmistusesimerkin 12 menettelyssä käytetyn yhdisteen 4 sijasta, jolloin saatiin yhdistettä 8.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

#### Valmistus 38

Yhdiste 22 ( $R^3 = 2\text{-(1-hydroksisykloheksyyli)etyyli}$ )

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 13 kuvatulla menetelmällä, paitsi että yhdiste 7 korvattiin yhdisteellä 8.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

#### Valmistus 39

Yhdiste 19 ( $R^3 = 7\text{-metyyli-7-trimetyylisilyylioksi-1-oktyyli}$ )

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 28 kuvatulla menetelmällä, mutta käyttämällä 8-bromi-2-metyyli-2-trimetyylisilyylioksi-oktaania 7-bromi 2-metyyli-2-trimetyylisilyylioksi-heptaanin sijasta.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

Valmistusesimerkissä käytetty 8-bromi-2-metyyli-2-trimetyylisilyylioksi-oktaani valmistettiin analogisesti hakemuksessa PCT/DK89/00079 alemmilleologeille selitetyn menetelmän kanssa.

K. p.: 92...95 °C/0,1 mmHg.

NMR:  $\delta = 0.09$  (s, 9H), 1.18 (s, 6H), 1.2-1.5 (m, 8H), 1.85 (m, 2H), ja 3.40 (t, 2H).

Valmistus 40

Yhdiste 32 ( $R^3 = (7\text{-metyyli-7-trimetyylisilylioksi-1-oktyyli})$ )

Yhdiste valmistettiin valmistusesimerkissä 29 kuvatulla menetelmällä, mutta korvaamalla yhdiste 18 yhdisteellä 19.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

Esimerkki 1

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-hydroksi-5'-metyyli-1'-heksyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 109)

Valmistusesimerkissä 4 valmistettu yhdiste 33 (60 mg, 0,11 mmol) liuotettiin etyyliasetaattiin (0,5 ml) ja asetonitriiliä (5 ml) lisättiin. Seokseen lisättiin fluorivetyhapon 5% liuos asetonitriili/vedessä 8:1 (0,5 ml) ja liuosta sekoitettiin typen alla tunnin ajan. Seokseen lisättiin etyyliasetaatia (50 ml) ja seos uutettiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella (10 ml) ja vedellä (10 ml), kuivattiin ja haihdutettiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli, etyyliasetaatit eluenttina), jolloin saatiin yhdistettä 109.

NMR:  $\delta = 0.56$  (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.10-2.05 (m, 24H), 2.15 (bd, 1H), 2.30 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.38 (d, 1H) ppm.

Samaa yhdistettä saatiin, kun yhdistettä 28 (Valmistus 25) käytettiin lähtöaineena yhdisteen 33 sijasta.

Esimerkki 2

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(2'-hydroksi-3'-metyyli-1'-butoksi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 101)



Liuosta, jossa oli 1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-2'-hydroksi-3'-metyyli-1'-butoksi)-9,10-secopregna-5(E),7(E),10(19)-trieeniä (Yhdiste 34) (80 mg), trietyyliamiinia (0,2 ml) ja antraseenia (50 mg) dikloorimetaanissa (8 ml), valotettiin korkeapaine-ultraviolettilampusta (tyyppi TQ 150Z; Hanau) tulevalla valolla tunnin ajan. Tämän jälkeen liuos suodatettiin ja konsentroidtiin ja tuote puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli; etyyliasettaatti eluenttina), jolloin saatiin otsikko-yhdistettä. Sunnilleen suhteessa 1:1 oleva 2'-epimeerien seos, joka saatiin raseemisen sivuketjun rakentavan lohkon käsittävästä reaktiosarjasta, osoitti seuraavaa spektriä:

NMR:  $\delta$  = 0.54 ja 0.56 (2s, 3H), 0.89 (d, 3H, J = 6.8), 0.96 (d, 3H, J = 6.8), 1.02-2.10 (m, 19H), 2.30 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.10-3.61 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, J = 11.2), 6.36 (d, 1H, J = 11.2).

### Esimerkki 3

1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-(3'-hydroksi-3'-metyyli-1'-butoksi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni (Yhdiste 102)

Yhdisteen 21 (35 mg) liuosta asetonitriilissä (4 ml) ja fluorivetyhapon 40% vesiliuosta (0,2 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa typen alla tunnin ajan. Seokseen lisättiin etyyliasettaattia ja seos uutettiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja sitten suolavedellä. Etyyliasettaattiliuos kuivattiin ja konsentroidtiin vakuuissa, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin kromatografisesti (silikageeli, etyyliasettaatti eluenttina), jolloin saatiin otsikko-yhdistettä.

NMR:  $\delta$  = 0.54 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.35-2.20 (m, 17H), 2.30 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, J = 11.3), 6.37 (d, 1H, J = 11.3).

Esimerkki 4

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-metyyli-1'-pentyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni (Yhdiste 105)

Valmistusesimerkissä 16 valmistettua yhdistettä 24 (128 mg, 0,2 mmol) liuotettiin etyyliasetattiin (0,2 ml) ja asetonitriiliä (4,4 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen. Fluorivetyhapon 5% liuos asetonitriili/vedessä 8:1 (1,94 ml) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin typen alla huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Reaktioseos jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti) ja puhdistettiin kromatografisesti (35 g silikageeli, 80% etyyliasetatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä öljynä.

NMR:  $\delta$  = 0.54 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.05-2.50 (m, 21H), 2.59 (dd, 1H), 2.81 (bd, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, J = 11.3), 6.37 (d, 1, J = 11.3) ppm.

Esimerkki 5

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-etyyli-1'-heksyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni (Yhdiste 106)

Noudattaen esimerkin 4 menettelyä ja korvaamalla yhdiste 24 yhdisteellä 25 tai 26 (Valmistus 17 tai 27), haluttua yhdistettä saatiin värittömänä kumina.

NMR:  $\delta$  = 0.56 (s, 3H), 0.85 (dt, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.47 (bq, 1H), 1.00-2.22 (m, 20H), 2.31 (dd, 1H), 2.61 (bd, 1H), 2.83 (bd, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 11.3), 6.39 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

Esimerkki 6

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-hydroksi-5'-etyyli-1'-heptyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni (Yhdiste 110)

Valmistusesimerkissä 24 valmistettua yhdistettä 29 (40 mg, 0,085 mmol) liuotettiin etyyliasetaattiin (0,1 ml) ja asetonitriiliä (2,3 ml) lisättiin. Fluorivetyhapon 5% liuos asetonitriili/vedessä 8:1 (1,05 ml) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin typen alla huoneen lämpötilassa 40 minuuttia. Reaktioseos jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti) ja puhdistettiin kromatografisesti (30 g silikageeli, 50% etyyliasetatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä.

NMR:  $\delta$  = 0.56 (s, 3H), 0.85 (t, 6H), 1.08 (d, 3H), 1.45 (q, 4H), 1.02-2.09 (m, 21H), 2.17 (bd, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.83 (bd, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 11.3), 6.39 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

#### Esimerkki 7

1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-(6'-hydroksi-1'-heksyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z),7(E),10(19)-trieeni (Yhdiste 111)

Valmistusesimerkissä 23 valmistettua yhdistettä 30 (233 mg, 0,3 mmol) liuotettiin etyyliasetaattiin (0,6 ml) ja asetonitriiliä (8 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen. Fluorivetyhapon 5% liuos asetonitriili/vedessä 8:1 (4,0 ml) lisättiin, ja reaktioseosta sekoitettiin typen alla huoneen lämpötilassa 90 minuuttia. Reaktioseos jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti) ja puhdistettiin kromatografisesti (40 g silikageeli, 80% etyyliasetatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä kumina.

NMR:  $\delta$  = 0.55 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.00-2.22 (m, 24H), 2.31 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.83 (bd, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.64 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, J = 11.3), 6.39 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

Esimerkki 8

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(6'-hydroksi-6'-metyyli-1'-heptyylioksi)-9,10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni Yhdiste 112)

Valmistusesimerkissä 29 valmistettua yhdistettä 31 (300 mg) ja tetrabutyyliammoniumfluoridi-trihydraattia (1,16 g) sekoitettiin typen alla 60 °C:ssa 60 minuuttia. Reaktioseoksen jäädyttyä se jatkokäsiteltiin (etyyliasetatti) ja puhdistettiin kromatografisesti (35 g silikageeli, 80% etyyliasetatti petroolieetterissä eluenttina), jolloin saatiin haluttua yhdistettä värittömänä kumina.

NMR:  $\delta$  = 0.55 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.00-2.22 (m, 24H), 2.30 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.84 (bd, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, 11.3), 6.39 (d, 1H, J = 11.3) ppm.

Esimerkki 9

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-(1"-propyyli)-1'-heptyylioksi)-9,10-secopregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni (Yhdiste 107)

Yhdiste valmistettiin Esimerkissä 4 selostetulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 16 valmistettu yhdiste 24 korvattiin valmistusesimerkissä 34 valmistetulla yhdisteellä 27.

NMR:  $\delta$  = 0.55 (s, 3H), 0.91 (t, 6H), 1.09 (d, 3H), 1.1-2.05 (m, 25H), 2.15 (bd, 1H), 2.32 (dd, 1H), 2.60 (bd, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.99 (d, 1H), 6.48 (d, 1H) ppm.

Esimerkki 10

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-metyyli-1'-heksyylioksi)-9,10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieni (Yhdiste 108)

Yhdiste valmistettiin Esimerkissä 4 selostetulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 16 valmistettu yhdiste 24 korvattiin valmistusesimerkissä 35 valmistetulla yhdisteellä 20.

NMR:  $\delta$  = 0.56 (s, 3H), 0.86 (d, 6H), 1.07 (d, 3H), 1.00-2.07 (m, 21H), 2.16 (bd, 1H), 2.31 (dd, 1H), 2.60 (bd, 1H), 2.82 (bd, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.39 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.

#### Esimerkki 11

1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-1'-butyylioksi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni (Yhdiste 104)

Yhdiste valmistettiin Esimerkissä 4 selostetulla menetelmällä, paitsi että valmistusesimerkissä 16 valmistettu yhdiste 24 korvattiin valmistusesimerkissä 36 valmistetulla yhdisteellä 23.

NMR:  $\delta$  = 0.56 (s, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.00-2.20 (m, 19H), 2.32 (dd, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (bd, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.61 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 6.00 (d, 1H,  $J = 11.3$ ), 6.39 (d, 1H,  $J = 11.3$ ) ppm.

#### Esimerkki 12

1(S),3(R)-dihydroksi-20(R)-(2'-(1"-hydroksisyykloheksyyli)etoksi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieneni (Yhdiste 103)

Yhdiste valmistettiin Esimerkissä 3 selostetulla menetelmällä paitsi, että yhdiste 21 korvattiin yhdisteellä 22.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

Esimerkki 13

1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(7'-hydroksi-7'-metyyli-1'-oktyylioksi)-9,10-seco-pregna-5(Z),7(E),10(19)-trieni (Yhdiste 113)

Yhdiste valmistettiin Esimerkissä 8 selostetulla menetelmällä paitsi, että yhdiste 31 korvattiin yhdisteellä 32.

NMR oli sopusoinnussa rakenteen kanssa.

Esimerkki 14

Yhdistettä 106 sisältävät kapselit

Yhdistettä 106 liuotettiin arakisöljyyn siten, että lopulliseksi konsentraatioksi saatiin 1 µg yhdistettä 106/ml öljyä. 10 paino-osaa gelatiinia, 5 paino-osaa glyseriiniä, 0,08 paino-osaa kaliumsorbaattia ja 14 paino-osaa tislattua vettä sekoitettiin keskenään kuumentaen, ja seoksesta muodostettiin pehmeitä kapseleita. Nämä täytettiin kukin 100 µl:lla yhdistettä 106 öljyliuoksessa siten, että kukin kapseli sisälsi 0,1 µl yhdistettä 106.

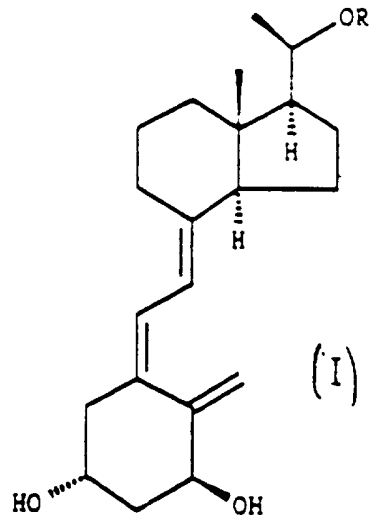
Esimerkki 15

Yhdistettä 106 sisältävä dermatologinen voide

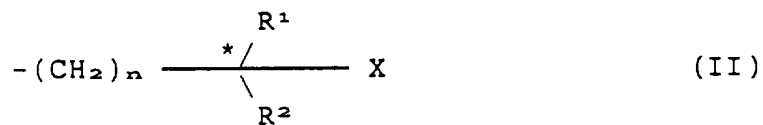
0,05 mg yhdistettä 106 liuotettiin 1 g:aan mantelihappoa. Tähän liuokseen lisättiin 40 g mineraaliöljyä ja 20 g itses-tään emulgoituvaa mehiläisvahaa. Seosta kuumennettiin sen nesteyttämiseksi. Seokseen lisättiin kuumaa vettä, minkä jäl-keen sekoitettiin hyvin. Tuloksena saatu voide sisältää noin 0,5 µg yhdistettä 106 voiteen yhtä grammaa kohti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen, farmaseutisesti vaikuttavan yhdisteen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on kaavan II mukainen, 4...12 hiiliatomia sisältävä ryhmä



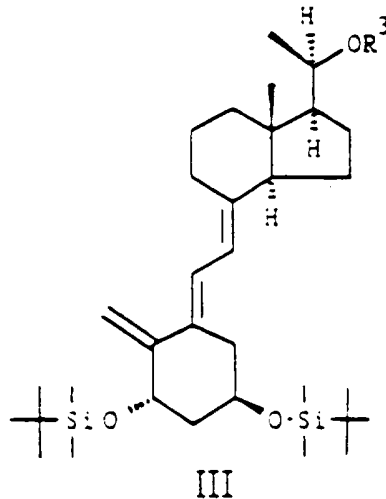
missä n on kokonaisluku 1...7; R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup>, jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyä, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alkyyliä, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-sykloalkyyliä, tai yhdessä sen hiiliatomin kanssa (merkitty tähdellä kaavassa II), jossa ryhmä X sijaitsee, R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> voivat muodostaa C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> karbosyklisen renkaan; ja X tarkoittaa vetyä tai hydroksia, t u n n e t t u siitä, että noudatetaan seuraavia vaiheita, joissa

a) 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-20(S)formyyli-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieni tai vastaava yhdiste, joka on suojattu muilla sinänsä tunnetuilla hydroksyylin suojaryhmillä, hapetetaan hapella emäksisen katalyytin läsnäollessa siten että muodostuu 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trien-

ni-20-onia tai vastaavaa suojattua yhdistettä;

b) 1(S),3(R)-bis-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni-20-oni tai vastaava yhdiste, joka on suojattu muilla sinänsä tunnetuilla hydroksyylin suojarahmillä, pelkistetään esimerkiksi natriumboorihydridillä siten, että muodostuu 1(S),3(R)-bis-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni-20(R)-olia tai vastaavaa suojattua yhdistettä;

c) 1(S),3(R)-bis-(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni-20(R)-oli tai vastaava yhdiste, joka on suojattu muilla sinänsä tunnetuilla hydroksyylin suojarahmillä, alkyloidaan emäksisissä olosuhteissa kaavan Z-R<sup>3</sup> mukaisella sivuketjun muodostavalla rakennelohkolla, jossa kaavassa Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeni, p-tolueenisulfonyylioksi tai metaanisulfonyylioksi, siten, että muodostuu kaavan III mukainen yhdiste



jossa R<sup>3</sup> on R siten kuin se on määritelty edellä, tai sen analogi tai valinnanvaraisesti sen radikaali, joka voi muuntua R:ksi, tai vastaava yhdiste, joka on suojattu muilla sinänsä tunnetuilla hydroksyylin suojarahmillä;

d) kaavan III mukainen yhdiste saatetaan tripletti-sensitointivaan fotoisomerisointiin, ja mikäli tarpeen R<sup>3</sup> muunnetaan



R:ksi ja suojaryhmä poistetaan, halutun kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen analogin muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaisen yhdisteen diastereoisomeeri valmistetaan puhtaassa muodossa tai että valmistetaan kaavan I mukaisen yhdisteen diastereoisomeerien seos.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

a) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-etyyli-1'-heksyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

b) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(6'-hydroksi-1'-heksyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

c) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-hydroksi-5'-etyyli-1'-heptyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

d) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-hydroksi-5'-metyyli-1'-heksyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

e) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(5'-metyyli-1'-heksyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

f) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-(1"-propyyli)-1'-heptyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni

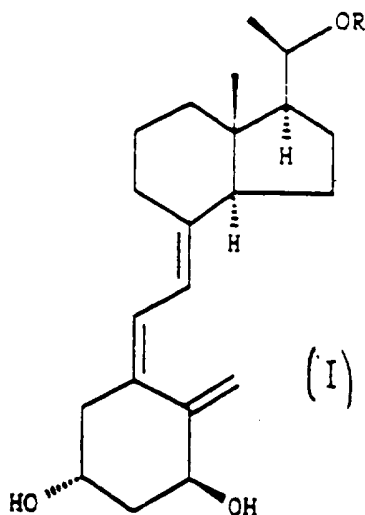
g) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(4'-hydroksi-4'-metyyli-1'-pentyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni, tai

h) 1(S), 3(R)-dihydroksi-20(R)-(3'-hydroksi-3'-metyyli-1'-butyylioksi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trieeni.

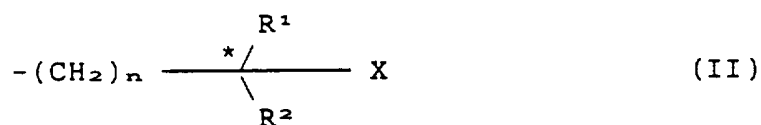
4. Kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden analogien synteesissä käyttökelpoinen välituote, tunnetaan siitä, että se on 1(S),3(R)-bis(tert-butyylidimetyylisilylioksi)-9,10-seco-pregna-5(E),7(E),10(19)-trieneni-20(R)-oli.

### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt verksam förening med fomeln I



i vilken formel R är en grupp med 4...12 kolatomer enligt formeln II

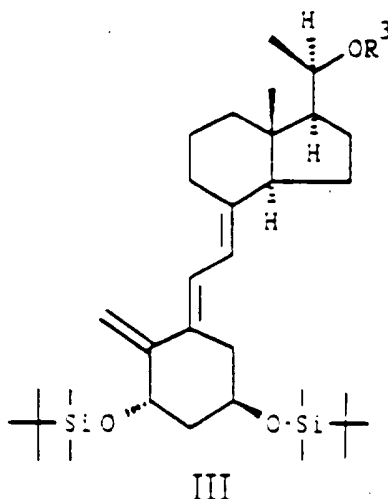


där n är ett helt tal 1...7; R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup>, som kan vara lika eller olika, betecknar väte, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl, eller R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> kan tillsammans med den kolatom (markerad med en stjärna i formeln II) där gruppen X befinner sig bilda en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> karbocyklisk ring; och X betecknar väte eller hydroxi, k ä n n e t e c k n a t av att man utför följande steg, i vilka

a) 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-20(S)formyl-9, 10-seco-pregna-5(E), 7(E), 10(19)-trien, eller en motsvarande förening med andra i och för sig kända hydroxylskyddsgrupper, oxideras med syre i närvaro av en basisk katalysator för att bilda 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(E), 7(E), 10(19)-trien-20-on, eller motsvarande skyddade förening;

b) 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(E), 7(E), 10(19)-trien-20-on, eller en motsvarande förening med andra i och för sig kända hydroxylskyddsgrupper, reduceras t. ex. med natriumborhydrid för att bilda 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(E), 7(E), 10(19)-trien-20(R)-ol, eller motsvarande skyddade förening;

c) 1(S), 3(R)-bis-(tert-butyldimetylsilyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(E), 7(E), 10(19)-trien-20(R)-ol, eller en motsvarande förening med andra i och för sig kända hydroxylskyddsgrupper, alkyleras under basiska förhållande med en sidokedsbyggnadselement med formeln  $Z-R^3$ , i vilken formel Z är en avgående grupp, såsom halogen, p-toluensulfonyloxi eller metansulfonyloxi, för att bilda en förening med formeln III



där  $R^3$  är R såsom ovan definierades eller en analog därav, eller valbart en radikal som kan konverteras till R, eller en motsvarande förening med andra i och för sig kända hydroxyl-

skyddsgrupper;

d) föreningen enligt formeln III utsätts för en triplett-sensitiserad fotoisomerisation, och vid behov, omvandlas  $R^3$  till R och skyddsgrupperna avlägsnas för att erhålla den önskade föreningen med formeln I.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln I, k ä n n e t e c k n a t av att diastereoisomeren till föreningen med formeln I framställs i ren form, eller att man framställer en blandning av diastereoisomererna till föreningen med formeln I.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln I, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer

a) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(4'-hydroxi-4'-etyl-1'-hexyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

b) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(6'-hydroxi-1'-hexyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

c) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(5'-hydroxi-5'-etyl-1'-heptyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

d) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(5'-hydroxi-5'-metyl-1'-hexyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

e) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(5'-metyl-1'-hexyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

f) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(4'-hydroxi-4'-(1"-propyl)-1'-heptyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien

g) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(4'-hydroxi-4'-metyl-1'-pentyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien, eller

h) 1(S), 3(R)-dihydroxi-20(R)-(3'-hydroxi-3'-metyl-1'-butyl-oxi)-9, 10-seco-pregna-5(Z), 7(E), 10(19)-trien.

4. Mellanprodukt för syntes av föreningar med formeln I och analoger därav, k ä n n e t e c k n a d av att den är 1(S), -3(R)-bis(tert-butyldimetylsilyloxi)-9, 10-seco-pregna-5(E), -7(E), 10(19)-trien-20(R)-ol.

∴

∴

∴