

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 128764



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 c 169/18
C 07 c 169/30

(52) Kl. 12 o-25/01

(21) Patentsøknad nr. 166972

(22) Inngitt 22.2.1967

(23) Løpedag 22.2.1967

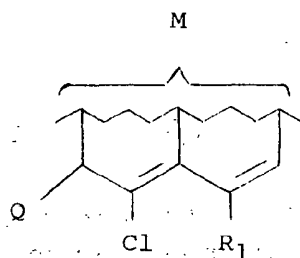
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 7.1.1974

(30) Prioritet begjært fra: 23.2. og 23.12.1966 USA,
nr. 529200 og 604143

-
- (71)(73) F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveits.
- (72) Richard Wightman Kierstead, 30 Willowbrook Drive,
North Caldwell, N.J., USA.
- (74) Dr. ing. K. O. Berg.
- (54) Fremgangsmåte for fremstilling av 6-halogen- eller alkyl-
substituerte 4-klor-4,6-dien-steroider fra androstan- eller
pregnanrekken.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstil-
ling av nye 6-halogen- eller alkylsubstituerte 4-klor-4,6-dien-
steroider av den generelle formel I



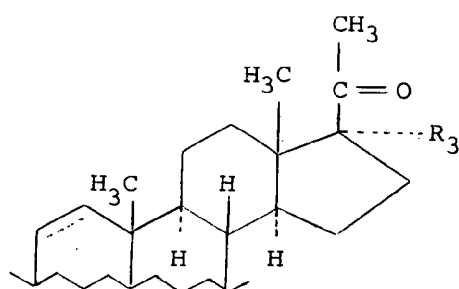
128764

2

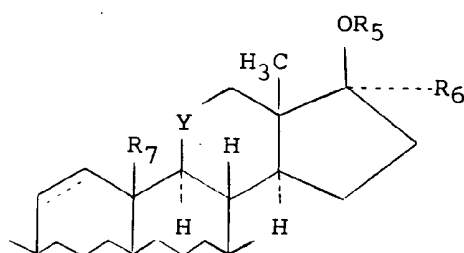
hvor R_1 betegner fluor, klor eller brom eller en lavere alkylgruppe,

Q er en oksogruppe eller en 1,2-alkylendioksygruppe med 2-4 karbonatomer og

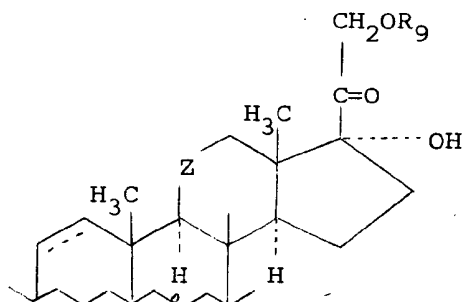
M er en gruppe med delformlene II, III eller IV



II



III



IV

hvor R_3 betegner hydrogen, en hydrokso- eller lavere-alkanoyloksy,

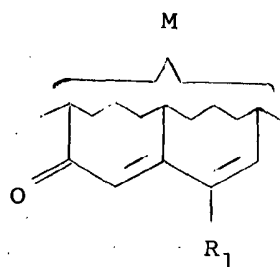
R_5 og R_9 hydrogen eller en lavere alkanoylgruppe;

R_6 en lavere alkylgruppe eller en etinylgruppe;

R_7 hydrogen eller en metylgruppe,
 Z en metylen- eller karbonylgruppe og
den punkterte 1,2-binding er fakultativ.

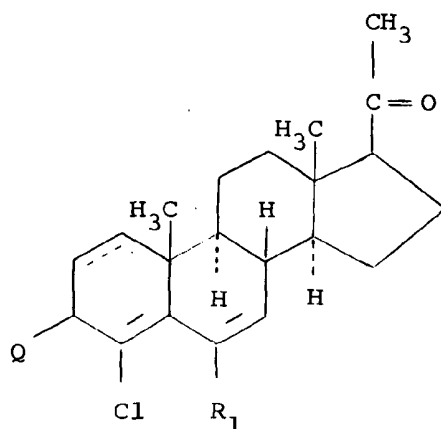
Uttrykket lavere alkylgruppe omfatter rettkjedede og forgrenede hydrokarbonrester med inntil 4 karbonatomer, som metyl, etyl, og t-butyl. En lavere alkanoylgruppe er for eksempel en acetyl-, butyryl- eller kapronylgruppe og en 1,2-alkylendioksygruppe med 2-4 karbonatomer, f.eks. etylendioksygruppen.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at man behandler en forbindelse med formelen



V

hvor R_1 og M har foran angitte betydning, med klor enten i nærvær av eller under påfølgende tilsetning av en protonakseptor og, hvis ønsket, overfører 3-oksogruppen til et 1,2-alkylendioksyderivat, forestrer i et reaksjonsprodukt inneholdte frie hydroksygrupper, dehydrogenerer et oppnådd 4,6-diklor-17 α -metyl-17 β -hydroksy-androsta-4,6-dien-3-on i et ytterligere reaksjonstrinn i 1(2)-stilling eller hydroksylerer et reaksjonsprodukt med formelen



VI

hvor R_1 har samme betydning som foran angitt, på i og for seg kjent måte i 17-stilling.

Som protonakseptorer kommer f.eks. heterocykliske nitrogenholdige baser, som picolin eller pyridin; N,N-di-lavere-alkyl-lavere-alkanoylamider, som dimetylformamid eller dimetylacetamid eller lavere-alkylenoksyder, som etylenoksyd eller propylenoksyd, i betraktning. Protonakseptoren kan også tjene som oppløsningsmiddel for det som utgangsmateriale anvendte steroid med formel V. Fortrinnsvis inneholder reaksjonsblandingen ennå andre oppløsningsmidler. Som slike kommer alle vanlige inerte organiske oppløsningsmidler i betraktning, f.eks. etere som lavere-alkyletere, f.eks. etyleter eller dioksan; lavere-alkankarboksytsyrer som propionsyre eller eddiksyre, klorerte hydrokarboner som kloroform eller karbontetraklorid. Klorer kan innføres i reaksjonsblandingen ved hjelp av kjente metoder, f.eks. i form av en oppløsning. Til dette formål egner seg spesielt en oppløsning av klor i en lavere-alkankarboksytsyre, f.eks. en oppløsning av klor i propionsyre. Kloreringen gjennomføres hensiktsmessig ved lavere temperatur, fortrinnsvis mellom ca. -40° og romtemperatur, i særdeleshet mellom ca. -30° og ca. 0° . Ved anvendelse av utgangsmaterialer med en Δ^1 -dobbelbinding gjennomfører man kloreringen hensiktsmessig i dimetylformamid. Ved kloreringen av forbindelser, hvor Y eller Z er en β -hydroksymetylengruppe, beskytter man hensiktsmessig hydroksygruppen for kloreringen, f.eks. ved acylering til det

tilsvarende 11- β -acetoksy- eller 11- β -trifluoracetoksyderivat. 11- β -hydroksygruppen kan regenereres etter kloreringen med vanlige midler.

Den enkle måte, på hvilken kloreringsfremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan gjennomføres, og de derved oppnåelige gode utbytter er for så vidt bemerkelsesverdige, da ingen iøynefallende utbytter ved 4-klor-6- R_1 -4,6-dien-3-on-steroider kunne oppnås med konvensjonelle kloreringsfremgangsmåter fra 6- R_1 -4,6-dien-3-on-steroider, hvor R_1 betyr det samme som ovenfor. Overraskende gir fremgangsmåten ingen 7-klor-derivater, noe man hadde måttet vente på grunn av nærværet av 6(7)-dobbelbindingen.

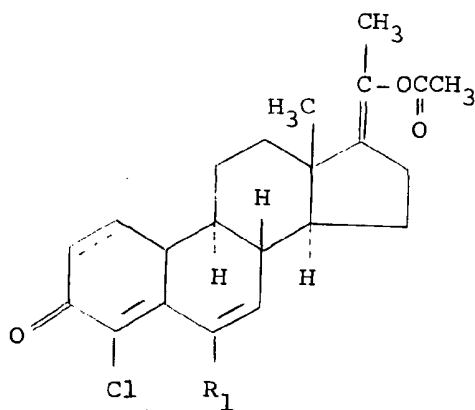
Overføringen av et erholdt reaksjonsprodukt til et 3,3-alkylendioksyderivat, d.v.s. fremstillingen av forbindelser, hvor Q er en 1,2-alkylendioksygruppe, kan i tilslutning til kloreringsfremgangsmåten utføres på konvensjonell måte, f.eks. ved omsetning med et 1,2-alkylenglykol i nærvær av en sur katalysator, som p-toluensulfonsyre. Med etylenglykol oppnås således forbindelser, hvor Q er en etylendioksygruppe.

I et ytterligere reaksjonstrinn kan frie hydroksygrupper som forefinnes i et reaksjonsprodukt forestres etter kjente metoder. Videre kan reaksjonsproduktet 4,6-diklor-17 α -metyl-17 β -hydroksy-androsta-4,6-dien-3-on dehydrogeneres til det tilsvarende 1,2-umettede derivat på i og for seg kjent måte.

Hydroksyleringen av forbindelser med formel VI i 17-stilling kan for eksempel skje ved at man behandler en forbindelse med formel VI med eddiksyreanhydrid og perklorsyre, hvorved man får enolacetatet med den generelle formel XV

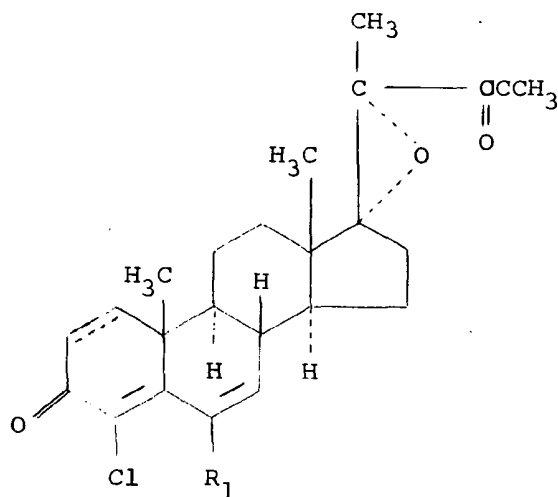
128764

6



XV

Behandling av anolacetatet med formel XV med upufret pereddiksyre gir så 17-hydroksyderivatet av forbindelsen med formel VI. Etter en annen fremgangsmåte behandler men en forbindelse med formelen XV med pufret pereddiksyre og oppnår en forbindelse med formel



XVI

Ved syre- eller basehydrolyse kan en forbindelse med formel XVI overføres til den ønskede 17-hydroksyforbindelse.

Forbindelsene som oppnås ifølge oppfinnelsen er i høy grad endokrinologisk virksomme ved en virkningssелеktivitet som er karakterisert ved minimale bivirkninger. Forbindelser med

strukturelementene I og II er progestative, forbindelser med strukturelementene I og III er androgene og anabole og forbindelser med strukturelementene I og IV er antiinflammatorisk og thymolytisk virksomme. Fremgangsmåteproduktene kan finne anvendelse som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater eller som fôrtilsetninger.

Forbindelser som er progestativt virksomme kan administreres i dagsdoser på ca. 0,005 mg/kg til ca. 0,15 mg/kg innvortes. For androgent og anabolt virksomme forbindelser kommer ved innvortes administrasjon dagsdoser på ca. 0,15 mg/kg til ca. 1,5 mg/kg i betraktning. Antiinflammatoriske og thymolytisk virksomme forbindelser kan administreres i dagsdoser på ca. 0,005 mg/kg til ca. 0,3 mg/kg innvortes.

I de følgende eksempler er temperaturene angitt i Celsiusgrader. Utgangsforbindelsene kan, for så vidt de ikke er kjente, fremstilles etter i og for seg kjente metoder (se belgisk patent nr. 694 288)

EKSEMPEL 1

Til en til 0° avkjølt oppløsning av 2,03 g 17 α -acetoksy-6-klor-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 20 ml dimetylformamid og 10 ml eter tilsettes 5,39 ml av en 1,015 M oppløsning av klor i propionsyre. Blandingen står til henstand i 12 timer ved 0°, hvorpå ennå en gang 0,3 ml av kloroppløsningen tilsettes; blandingen står så til henstand i 2 timer ved 0°.

Reaksjonsblandingen helles i 300 ml vann, og den dannede blanding ekstraheres tre ganger med eter/metylenklorid (2,5:1). De organiske skikt vaskes en gang med 5%ig natriumbikarbonat-oppløsning og en gang med koksaltoppløsning. Skiktene settes sammen, tørkes over natriumsulfat og inndampes under forminsket trykk. Den tilbakeblivende olje rives med etylacetat. Man oppnår så rå 17 α -acetoksy-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion,

128764

hvilket etter ytterligere krystallisasjon fra kloroform-etylacetat oppviser et smeltepunkt på $237-239,5^{\circ}$ (fargeløse krystaller), $[\alpha]_D^{25} + 135^{\circ}$ ($C = 1,03$ i CHCl_3).

EKSEMPEL 2

Til en til 0° avkjølt oppløsning av 1,16 g 6-klor-17 α -acetoksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 10 ml alkoholfri kloroform tilsetter man raskt ved 0° 3,4 ml av en 0,817 M oppløsning av klor i tørt karbontetraklorid. Man lar denne oppløsning stå til henstand i 18 timer ved 0° . Oppløsningsmiddelet avdampes ved forminsket trykk, resten tilsettes 25 ml heptan, og oppløsningsmidlet avdampes på ny ved forminsket trykk. Denne operasjon gjentas ennå en gang. Resten tilsettes 4 ml tørr pyridin, oppløsningen oppvarmes så i 5 minutter på dampbad. Oppløsningen står til henstand natten over ved romtemperatur (derved krystalliserer pyridinhydroklorid fra reaksjonsblandingen). Til pyridin-oppløsningen tilsetter man 50 ml kloroform, hvorpå ekstraheres to ganger hver gang med 50 ml 1-n saltsyre. Det vandige skikt ekstraheres med 25 ml eter. Man forener de organiske skikt, tørker over magnesiumsulfat og avdamper under forminsket trykk. Til resten tilsetter man 25 ml heptan, avdamper under forminsket trykk og gjentar denne operasjon. 4,6-diklor-17 α -acetoksy-pregna-4,6-dien-3,20-dionet omkrystalliseres to ganger fra metylenklorid-etylacetat og smelter ved $241-243^{\circ}$.

EKSEMPEL 3

Til en til -2° avkjølt oppløsning av 6-klor-17 α ,21-dihydroksy-pregna-4,6-dien-3,11,20-trion-21-acetat i 16 ml tørt dimetylformamid og 10 ml eter tilsetter man 4,0 ml av en 1,05 M oppløsning av klor i propionsyre. Reaksjonsblandingen lar man først stå i 10 timer ved -2° , så i 5 timer ved romtemperatur. Man heller i 100 ml vann og ekstraherer med metylenklorid. Den organiske fase vaskes to ganger med 5%ig natriumbikarbonat-oppløsning og en gang med koksaltoppløsning. Man tørker over natriumsulfat og avdamper. Resten gir, tre ganger omkrystallisert fra metylenklorid, 4,6-diklor-17 α ,21-dihydroksy-pregna-4,6-dien-3,11,20-trion-21-acetat; smeltepunkt $257,5-259,5^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} + 398,4^{\circ}$ ($C = 0,51$ i CHCl_3).

EKSEMPEL 4

Til en til 0° avkjølt oppløsning av 0,60 g 17β -acetoksy-6-klor- 17α -metyl-androsta-4,6-dien-3,11-dion i 6 ml dimetylformamid og 3 ml eter tilsetter man 2,0 ml av en 0,98 M oppløsning av klor i propionsyre. Reaksjonsblandingen lar man stå til henstand i 12 timer ved 0° , derpå fortynner man med 100 ml vann og ekstraherer den dannede blanding tre ganger med eter/metylenklorid. De organiske skikt vaskes en gang med 5 %'ig natriumbikarbonat-oppløsning og en gang med koksaltoppløsning. De forente organiske faser tørkes over natriumsulfat, inndampes så under forminsket trykk til tørrhet. Den tilbakeblivene olje rives med eter/heksan og gir rå 17β -acetoksy-4,6-diklor- 17α -metyl-androsta-4,6-dien-3,11-dion, hvilket etter omkrystallisasjon fra metylenklorid/eter oppviser et smeltepunkt på $209-211^{\circ}$ (fargeløse krystaller), $[\alpha]_D^{25} +341,5^{\circ}$ ($C = 0,523$ i $CHCl_3$).

Ifølge ovenfor nevnte fremgangsmåte klorerer man:

- a) 17β -acetoksy-6-klor- 17α -metyl-androsta-4,6-dien-4-on, det dannes 17β -acetoksy-4,6-diklor- 17α -metyl-androsta-4,6-dien-3-on
- b) 17α -etinyll-6-klor- 17β -hydroksy-19-nor-androsta-4,6-dien-3-on, det dannes 17α -etinyll-4,6-diklor- 17β -hydroksy-19-nor-androsta-4,6-dien-3-on.

EKSEMPEL 5

Til en til -10° avkjølt oppløsning av 2,0 g 17α -acetoksy-6-metyl-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 21 ml dimetylformamid og 10,5 ml eter tilsetter man 5,0 ml av en 1,15 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar blandingen først stå i 6 timer ved 0° , så i 14 timer ved 20° . Reaksjonsblandingen heller man i 200 ml vann, derpå ekstraherer man tre ganger med eter-metylenklorid (2,5:1). De organiske skikt vaskes en gang med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og en gang med koksaltoppløsning. De forente organiske skikt tørkes over natriumsulfat og inndampes under forminsket trykk. Resten krystalliseres tre

128764

ganger fra metylenklorid/eter. Man oppnår 17 α -acetoksy-4-klor-6-metyl-pregna-4,6-dien-3,20-dion med smeltepunkt 217,5-218,7 $^{\circ}$.

EKSEMPEL 6

Man underkaster en oppløsning av 0,439 g 4,6-diklor-17 α -acetoksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion, 0,03 g p-toluensulfonsyre og 2,5 ml etylenglykol i 15 ml tørr benzen en langsom destillasjon (1,5 timer). Nå tilsetter man 0,8 ml etylenglykol, 8 ml benzen og 0,005 g p-toluensulfonsyre og gjennomfører ennå en gang en langsom destillasjon (2 timer). Man avkjøler og fortynner med 30 ml eter og 40 ml 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning. Det organiske skikt vaskes en gang med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og en gang med vann. Man tørker over natriumsulfat, konsentrerer og krystalliserer resten etter tilsetning av eter. Etter to gangers omkrystallisasjon fra metylenklorid/eter oppviser 4,6-diklor-17 α -acetoksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion-3,3-etylenketalet et smeltepunkt på 266,5 - 268 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +78,16^{\circ}$ (C = 0,99 i CHCl₃).

EKSEMPEL 7

Til en til 0 $^{\circ}$ avkjølt oppløsning av 0,698 g 6-fluor-7,21-dihydroksy-pregna-4,6-dien-3,11,20-trion-21-acetat i 10 ml alkoholfri kloroform tilsetter man 2,93 ml av en 0,813 molar oppløsning av klor i tørt karbontetraklorid. Man lar blandingen stå i 18 timer ved 0 $^{\circ}$. Oppløsningsmidlet avdampes ved forminsket trykk, og til resten tilsettes 25 ml heptan. Man avdamper igjen oppløsningsmidlet ved forminsket trykk og oppløser resten i 2 ml tørt pyridin. Etter 24 timers henstand ved romtemperatur tilsetter man til pyridinoppløsningen 25 ml l-n saltsyre og ekstraherer med kloroform. Kloroformskiktet vasker man to ganger med hver gang 10 ml l-n saltsyre, de vandige skikt ekstraherer man med 50 ml eter. De forente organiske faser tørkes over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet fjernes under forminsket trykk, og resten krystalliserer fra metylenklorid-etylacetat. 4-klor-6-fluor-17,21-dihydroksypregna-4,6-dien-3,11,20-trion-21-acetatet smelter ved 245-247 $^{\circ}$ (ved 226 $^{\circ}$ sintring). Ved avdampning av moderluten og omkrystallisasjon

av den derved dannede rest kan ytterligere produkt oppnås.

EKSEMPEL 8

Til en suspensjon av 1,0 g 4,6-diklor-17 α -hydroksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 15 ml capronsyre tilsetter man under røring 4,0 ml trifluoreddiksyreanhydrid og rører i 16 timer ved romtemperatur. Man heller nå reaksjonsblandingen i 100 ml av en kald 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og ekstraherer den dannede blanding tre ganger med eter-metylenklorid (2,5:1). De organiske skikt vaskes to ganger med 0,5-n natronlut og en gang med koksaltoppløsning, forenes, tørkes over natriumsulfat og avdampes.

Resten oppløses i benzen/heksan (2:1) og kromatograferes på 15 g syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Man eluerer med benzen, 30 % etylacetat i benzen og deretter med etylacetat. Eluatene inndampes, resten rives med eter. Omkrystallisasjon fra metylenklorid/eter gir 4,6-diklor-17 α -hydroksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion-caproat med smeltepunkt 118,5-120 , $[\alpha]_D^{25} +115,56^\circ$ (C = 0,98 i CHCl₃).

EKSEMPEL 9

Til en til 0  avkjølt oppløsning av 0,60 g 17 -acetoksy-6-klor-17 α -metyl-androsta-4,6-dien-3,11-dion i 6 ml tørr dimetylformamid og 3 ml eter tilsetter man 2,0 ml av en 0,98 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar den stå til henstand i 3 timer ved 0 . Reaksjonsblandingen fortynnes med 100 ml vann, ekstraheres derpå tre ganger med eter/metylenklorid (2,5:1). De organiske skikt vaskes en gang med 5%'ig natriumbikarbonatoppløsning og en gang med koksaltoppløsning. Man tørker de forente organiske faser over natriumsulfat og inndamper under forminsket trykk til tørrhet. Den tilbakeblivende olje oppløses i benzen og kromatograferes på en søyle av 5 g syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Benzen- og etylacetat-eluatene forenes og inndampes til tørrhet. Til en til 0  avkjølt oppløsning av resten i 6 ml tørr dimetylformamid og 3 ml eter tilsetter man 2 ml av en 0,05 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar den stå til

henstand i 12 timer ved 0° , og fortynner derpå med 100 ml vann. Blandingen ekstraheres tre ganger med eter/metylenklorid (2,5:1), de organiske faser vaskes en gang med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og en gang med koksaltoppløsning. Man tørker de forente organiske skikt over natriumsulfat og inn-damper under forminsket trykk. Etter riving av resten med eter/heksan krystalliserer rå 17β -acetoksy-4,6-diklor- 17α -metyl-androsta-4,6-dien-3,11-dion, hvilket etter ennå en gangs krystallisasjon fra metylenklorid/eter gir fargeløse krystaller med et smeltepunkt på $209-211^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +341,5^{\circ}$ ($C = 0,52$ i $CHCl_3$).

EKSEMPEL 10

Til en til -10° avkjølt og for atmosfærisk fuktighet beskyttet oppløsning av 5,0 g 6-klor-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 30 ml diklormetan og 250 ml eter tilsetter man 15,8 ml av en 1,1 M oppløsning av klor i propionsyre. Man blander godt, lar den stå natten over ved 0° , tilsetter 100 ml benzen og konsentrerer i vakuum til ca. 200 ml. Deretter tilsettes 83 ml pyridin. Den dannede oppløsning holdes i 5 timer ved 40° , helles så i vann. Den organiske fase såvel som eterekstraktet av det vandige skikt forenes og vaskes i rekkefølge med vann, 2-n salt-syre, vann, 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og igjen med vann, tørkes over natriumsulfat og avdampes. Man oppløser resten i heksan, som inneholder 20 % benzen og adsorberer på 125 g silicagel. Med de første benzenfraksjoner elueres upolart materiale, de senere benzenfraksjoner inneholder krystalline andeler. Disse siste fraksjoner forenes og gir, krystallisert fra etanol og heksan 4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion i fargeløse krystaller; smeltepunkt $127-130^{\circ}$,
 $\lambda_{\text{max}}^{C_2H_5OH} \quad 299 \text{ m}\mu \quad (\epsilon \quad 18,000).$

EKSEMPEL 11

En oppløsning av 1,00 g 4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion i 10 ml karbontetraklorid avkjøles under fuktighetsutelukkelse til 10° , og tilsettes så en blanding av 0,1 ml 70 %'ig perklor-

syre og 2 ml eddiksyreanhydrid i løpet av 10 minutter. Man rører ytterligere i 60 minutter ved 10°, fortynner så oppløsningen med 100 ml eter, vasker med 5 %'ig natriumbikarbonat og med vann. Oppløsningen tørkes og konsentreres inntil oljelignende konsistens. Det utfelte 20-acetoksy-4,6-diklor-pregna-4,6,17(20)-trien-3-on er tilstrekkelig rent for den videre omsetning.

Til en oppløsning av 20-acetoksy-4,6-diklor-pregna-3,6,17(20)-trien-3-on (fremstilt fra 0,50 g 4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion etter den ovenfor nevnte fremgangsmåte) i 2,5 ml benzen tilsetter man 0,5 ml 40 %'ig pereddiksyre. Etter 4 dager tilsetter man 5 ml 10 %'ig natriumsulfitoppløsning og rører intensivt. Reaksjonsblandingen fortynnes med eter, vaskes med vann, tørkes og inndampes. Resten oppløses i benzen, adsorberes på silicagel og elueres med 5 % eter i benzen. Krystallisasjon fra eter gir 17 α -hydroksey-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion.

EKSEMPEL 12

En oppløsning av 20-acetoksy-4,6-diklor-pregna-4,6,17(20)-trien-3-on (fremstilt fra 0,50 g 4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion etter fremgangsmåten i eksempel 11) i 8,0 ml benzen tilsettes under røring over et tidsrom på 5 minutter til en blanding av 2,0 ml 40 %'ig pereddiksyre og 80 mg natriumacetat. Man rører videre ved romtemperatur i 13 timer og tilsetter så 10 ml isvann og 20 ml 10 %'ig natriumsulfat. Det organiske skikt fortynnes med eter, vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes inntil oljelignende konsistens; det således utfelte 20-acetoksy-17 α ,20-oksydo-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3-on er tilstrekkelig rent for den videre omsetning.

En oppløsning av 20-acetoksy-17 α ,20-oksydo-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3-on (fremstilt fra 0,25 g 20-acetoksy-4,6-diklor-pregna-4,6,17(20)-trien-3-on ifølge den ovenfor nevnte fremgangsmåte) i 15 ml tetrahydrofuran og 5 ml 1-n saltsyre røres i 6 timer ved romtemperatur og helles deretter i isvann. Det amorf bunnfall filtreres og adsorberes fra benzolisk oppløsning på syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Eluering med

benzen gir 17 α -hydroksy-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3,20-dion, som krystalliserer fra eter.

EKSEMPEL 13

En blanding av 20-acetoksy-17 α ,20-oksydo-4,6-diklor-pregna-4,6-dien-3-on (fremstilt fra 0,25 g 20-acetoksy-4,6-diklor-pregna-4,6,17(20)-trien-3-on ifölge fremgangsmåten i eksempel 12), 20 ml metanol og 300 mg natriumkarbonat-monohydrat røres ved romtemperatur i 2 timer. Man tilsetter 25 ml isvann, rører videre i 30 minutter og skiller det dannede bunnfall fra. Ved omkrystallisasjon fra eter oppnår man 17 α -hydroksy-4,6-diklorpregna-4,6-dien-3,20-dion.

EKSEMPEL 14

Til en til 0° avkjølt oppløsning av 1,5 g 6-klor-17 β -acetoksy-17-metyl-androsta-4,6-dien-3-on i 15 ml tørr dimetylformamid og 10 ml eter tilsetter man 3,2 ml av en 1,4 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar blandingen først stå i 24 timer ved 0°, deretter i 12 timer ved 25°.

Reaksjonsblandingen heller man i 100 ml kaldt vann og ekstraherer den dannede blanding tre ganger med eter-metylen-klorid (2,5:1). Man vasker de organiske skikt med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og koksaltoppløsning, tørker over natriumsulfat og inndamper under forminsket trykk. Resten oppløses i benzen og kromatograferer på 15 g syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Benzen- og etylacetateluatene inndampes, og resten krystalliseres en gang fra metylenklorid/eter og tre ganger fra metanol. 4,6-diklor-17 β -acetoksy-17-metylandrosta-4,6-dien-3-on oppviser et smeltepunkt på 141-146°, $[\alpha]_D^{25} +158,9^\circ$ (C = 0,53 i CHCl₃).

EKSEMPEL 15

Til en til -2° avkjølt oppløsning av 1,57 g 6-klor-17 β -hydroksy-17-metyl-androsta-4,6-dien-3-on i 15 ml tørr dimetylformamid og 10 ml eter tilsetter man 6,0 ml av en 0,9 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar den stå i 12 timer ved 0° og så i 5 timer

ved 25°.

Reaksjonsblandingen helles i 100 ml vann og ekstraheres deretter tre ganger med eter-metylenklorid (2,5:1). De organiske faser vaskes to ganger med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning og en gang med koksaltoppløsning, tørkes og inndampes. Resten krystalliseres fire ganger fra metylenklorid/eter. 4,6-diklor-17 β -hydroksy-17-metyl-androsta-4,6-dien-3-onet smelter ved 156-157,5°, $[\alpha]_D^{25} +167,6^\circ$ (C = 0,53 i CHCl₃).

EKSEMPEL 16

Til en oppløsning av 4,5 g 4,6-diklor-17 β -hydroksy-17-metyl-androsta-4,6-dien-3-on i 110 ml tørr amylalkohol tilsetter man 10,5 g selensyring og 4,5 ml acetanhydrid og oppvarmer blandingen til tilbakeløpstemperatur. Oven et tidsrom på 48 timer tilsetter man ennå en gang 4,0 g selensyring. Etter at man har holdt blandingen totalt i 60 timer under tilbakeløp, avkjøler man, fortynner med kloroform og filtrerer. Filtratet vaskes med 5 %'ig natriumbikarbonatoppløsning, 1-n saltsyre og vann. Man tørker den organiske fase over natriumsulfat og inndamper. Resten oppløses i benzen og kromatograferes på 50 g syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Man eluerer med benzen og 30 % etylacetat i benzen. Eluatene forenes, og resten krystalliseres fra metylenklorid/eter. 4,6-diklor-17 β -hydroksy-17-metylandrosta-1,4,6-trien-3-onet krystalliseres ennå en gang fra det samme oppløsningsmiddelsystem, smeltepunkt 225-226,5°, $[\alpha]_D^{25} +6,4^\circ$ (C = 1,06 i CHCl₃).

EKSEMPEL 17

Til en til -8° avkjølt oppløsning av 87,0 g 6-klor-17 α -hydroksy-pregna-4,6-dien-3,20-dion i en blanding av 870 ml over kalsiumhydrid tørket dimetylformamid og 435 ml eter tilsetter man 356 ml av en 0,95 M oppløsning av klor i propionsyre. Man lar den først stå i 14 timer ved 0°, deretter i 6 timer ved 25°. Reaksjonsblandingen helles i 3 liter vann, så ekstraheres tre ganger med eter-metylenklorid (2,5:1). Man vasker de organiske faser to ganger med 1,5 l 5 %'ig natrium-bikarbonatoppløsning

og en gang med 2 l koksaltoppløsning. De forente organiske skikt tørkes over natriumsulfat og inndampes under forminsket trykk. Den tilbakeblivende olje oppløser man i benzen/heksan (2:1) og kromatograferer på 1100 g syntetisk magnesia-silicagel (Florisil). Man eluerer i rekkefølge med 2 l benzen/heksan (rest 0 mg), 1 liter benzen (rest 18 mg), 1 l benzen med 2 % etylacetat (32 mg), 1 l benzen med 5% etylacetat (5,92 g, ikke krystallint), 500 ml benzen med 10% etylacetat (19,0 g), 1,5 l benzen med 20% etylacetat (54,1 g) og 1 l benzen med 40% etylacetat (16 g) gitte fraksjoner, som krystalliserer etter rivning med eter.

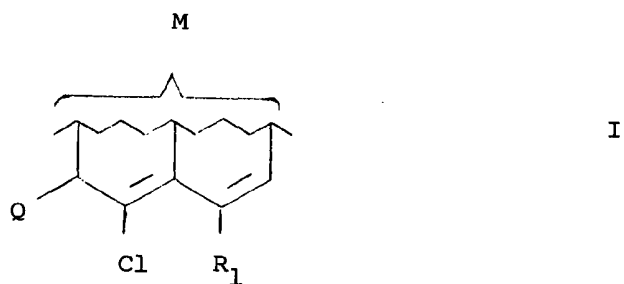
De forente faste stoffer omkrystalliseres tre ganger fra metylenklorid/eter og gir 4,6-diklor-17 α -hydroksypregna-4,6-dien-3,20-dion med smeltepunkt 159,5-161 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} +185,4^{\circ}$ (C = 0,5 i CHCl₃).

EKSEMPEL 18

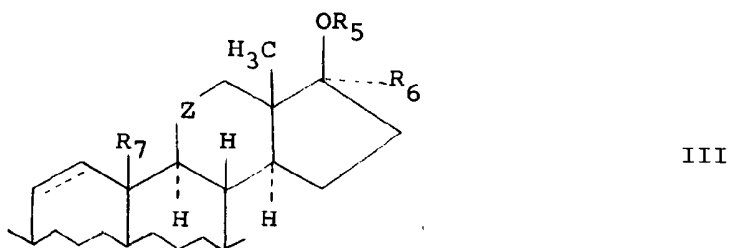
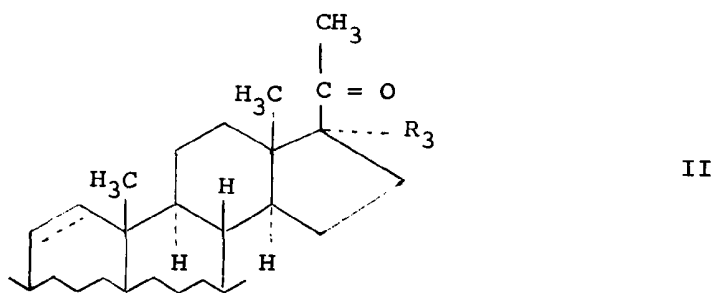
Man tilsetter til en suspensjon av 27,0 g 4,6-diklor-17 α -hydroksypregna-4,6-dien-3,20-dion i 1350 ml iseddik og 270 ml eddiksyreanhydrid 27,0 g p-toluensulfonsyre, rører blandingen inntil det faste stoff har oppløst seg fullstendig, og lar den stå til henstand i 6 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblanding tilsettes i 7 l vann, bunnfallet filtreres etter 30 minutter og vaskes godt med vann. Det fuktige produkt oppløses i ca. 1 liter metylenklorid, tørkes over natriumsulfat og oppløsningen konsentreres under forminsket trykk til ca. 200 ml. Den varme oppløsning konsentreres ytterligere under samtidig tilsetning av 150 ml etylacetat, hvorved 4,6-diklor-17 α -acetoksy-pregna-4,6-dien-3,20-dionet faller ut. Smeltepunkt etter omkrystallisasjon fra det samme oppløsningsmiddel 241,5-243 $^{\circ}$.

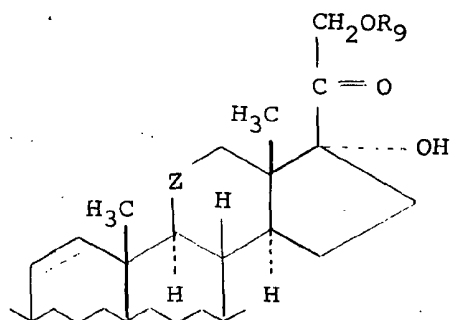
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av 6-halogen- eller alkyl-substituerte 4-klor-4,6-dien-steroider fra androstan- eller pregnanrekken med den generelle formel I



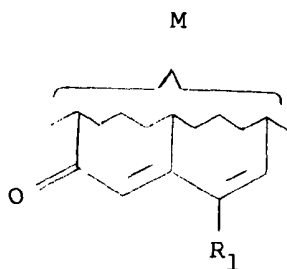
hvor R_1 betegner fluor, klor eller brom eller en lavere alkylgruppe,
 Q er en oksogruppe eller en 1,2-alkylendioksygruppe med 2-4 karbonatomer og
 M er en gruppe med delformlene II, III eller IV,





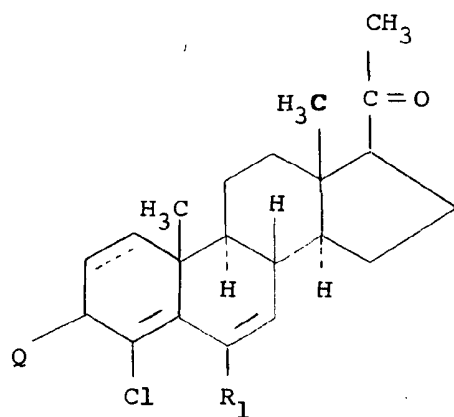
IV

hvor R_3 er hydrogen, en hydrokso- eller lavere-
 alkanoyloksygruppe;
 R_5 og R_9 hydrogen eller en lavere alkanoylgruppe;
 R_6 en lavere alkylgruppe eller etinylgruppen;
 R_7 hydrogen eller en metylgruppe; og
 Z er en metylen- eller karbonylgruppe, og
 den punkterte 1(2)-binding er fakultativ,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at man behandler en for-
 bindelse med formelen



V

hvor R_1 og M har foran angitte betydning,
 med klor enten i nærvær av eller under etterfølgende tilsetning
 av en protonakseptor og, hvis ønsket, overfører 3-oksogruppen
 til et 1,2-alkylendioksyderivat, forestrer i et reaksjonspro-
 dukt inneholdte frie hydroksoyer, dehydrogenerer et oppnådd
 4,6-diklor-17 α -metyl-17 β -hydrokso-androsta-4,6-dien-3-on i et
 ytterligere reaksjonstrinn i 1(2)-stilling eller hydroksoyerer
 et reaksjonsprodukt med formelen



VI

hvor R_1 og Q har samme betydning som foran angitt,
på i og for seg kjent måte i 17-stilling.

(56) Anførte publikasjoner:

J. Chem. Soc. 1956, p. 627-629