



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165496

(51) Int. Cl.³ C 07 J 71/00

(83)

(21) Patentsøknad nr. 852501
(22) Inngivelsesdag 20.06.85
(24) Løpedag 20.06.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel, CH.

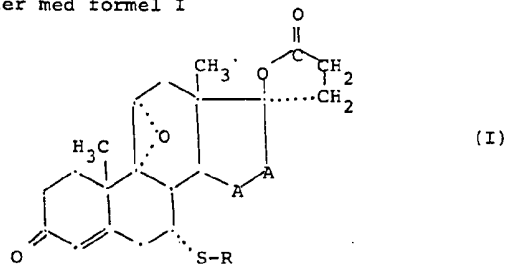
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 23.12.85
(44) Utlegningsdag 12.11.90
(72) Oppfinner MICHEL BIOLAZ, Riehen,
CH.

(74) Fullmektig Kari O. Hanssen,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 21.06.84, 28.09.84, CH,
nr 3009/84, 4646/84.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV NYE
EPOKSYSTEROIDER.

(57) Sammendrag 7 α -acyltio-9 α ,11 α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-
dioner med formel I



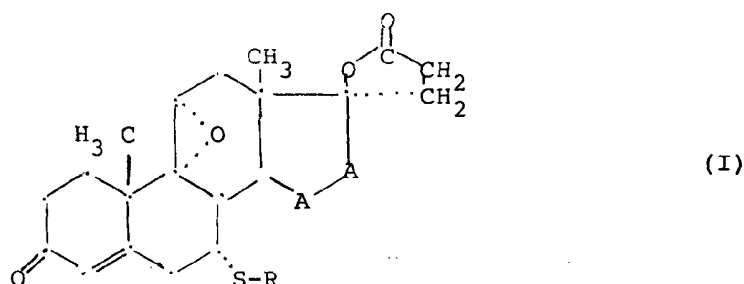
hvor R er en laverealkanoyl og -A-A- er en etylen- eller cyklopropylen-gruppe, oppviser en høy aldosteron-antagoniserende virkning uten nevneverdige seksual-spesifikke bivirkninger og er anvendbare som kalium-sparende diuretikum i terapien for forskjellige former av hyperaldosteronisme. Forbindelsene kan oppnås ifølge konvensjonelle fremgangsmåter i steroid-kjemien.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 157297,
Fransk (FR) patent nr. 2370755,
USA (US) patent nr. 3095412.

165496

1

Gjenstand for oppfinnelsen er fremstilling av nye steroidforbindelser med grunnskjelettet til 20-spiroksan, og spesielt laktoner av typen 7α -acyltio- 9α , 11α -epoksy-20-spiroks-4-en-2,21-dion med formel I



hvor R er en laverealkanoyl og -A-A- etylen- eller cyklopropylengruppen.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen utmerker seg ved de gunstige biologiske egenskaper. Spesielt omfatter de en sterk aldosteron-antagoniserende virkning, idet de reduserer for stor natrium-retensjon og kalium-ekskresjon som forårsakes av aldosteron. Derfor er de viktige som kaliumsparende diuretika i terapien av sykdommer som er forbundet med forstyrret mineralstoff-vann-likevekt, f.eks. ved behandling av hjerte-insuffisiens, rytmeforstyrrelser som følge av kaliummangel, ved Cor pulmonale, leversirose, Ascites-profylaks, Diabetes mellitus og hypertoni.

Som steroider med aldosteron-antagoniserende virkning anvendes særlig 20-spiroksan-derivater, sammelign f. eks. Fieser og Fieser: Steroids, side 708 (Reinhold Publ. Corp. New York, 1959), og GB-patent 1.041.534, blandt disse i første rekke spironolakton (7α -acetyl-tio-20-spiroks-4-en-3,21-dion, sml. Merck Index, 10de utg. 8610, s. 1254, Merck og Co. Rahway, N.J., USA. 1983), som er alle innført i terapien. Alle de terapeutika av denne type som hittil har vært brukt, har imid-

lertid en betydelig ulempe, idet det alltid har en viss seksuell-spesifikk aktivitet, som før eller senere virker forstyrrende ved den vanlige langvarige terapien. Særlig uønsket er i denne forbindelse forstyrrelser som kan tilbakesføres til den antiandrogene virkningen til kjente antialdosteron-preparate.

Ved biologisk undersøkelse i doseområdet på 5-50 mg/kg, ble det nå funnet at det ved innføring av 9α , 11α -epoksygruppen i spironolakton-molekylet oppnås forbindelser med den ovenfor karakteriserende formel I, som overraskende har den fullstendige aldosteron-antagoniserende virkning til grunnforbindelsen, uten å oppvise den uønskede bivirkning på seksual-hormonene. Således har f. eks. 7α -acetyltio- 9α , 11α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion en analog sterk aldosteron-antagoniserende virkning som spironolakton (peroralt i Kagawa-prøven med adrenalektomerte hann-rotter), hvorimot det ikke kunne påvises en anti-androgen virkning i noen forsøksanordninger også i vesentlig høyere doser.

I symbolet R i den ovenfor karakteriserte formel I, avledes laverealkanoylgrupper av en spesiell lineær alkansyre med 1-4 C-atomer, som er vanlig i steroidkjemien, fremfor alt eddiksyre.

Cyklopropylenresten som symbol -A-A- er fortrinnsvis β -orientert, dvs. danner 15β , 16β -metylengruppe.

Om ikke annet er angitt, henviser uttrykket "lavere" som anvendes i sammenheng med definisjonen av en forbindelse eller en substituent, til en forbindelse eller en substituent som ikke inneholder mer enn 4 karbonatomer.

Foretrukkede forbindelser med formel I er eksempelvis 7α -acetyltio- 9α , 11α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion, og dens 15β , 16β -metylenanaloger.

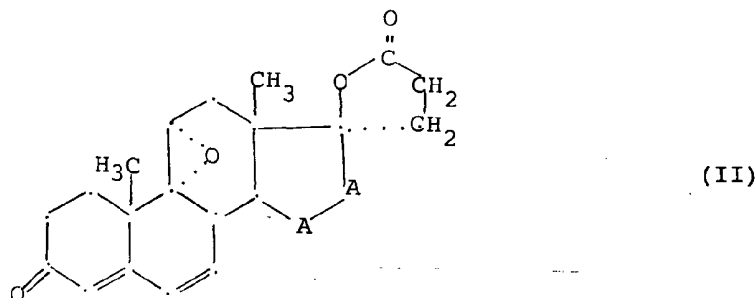
De innledningsvis karakteriserte forbindelser med formel I,

165496

3

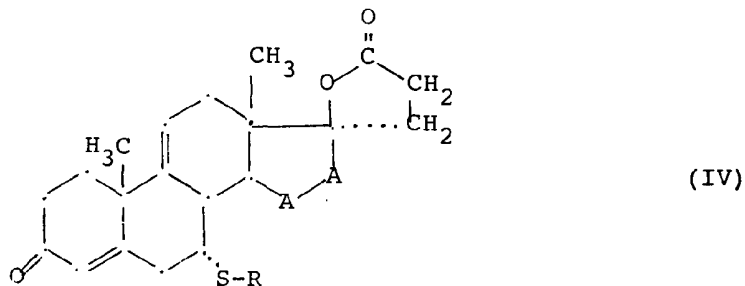
kan fremstilles ved hjelp av i og for seg kjente analogifremgangsmåter, f. eks. ved at

a) en tilsvarende 6,7-umettet 9 α ,11 α -epoksy-forbindelse med formel



hvor -A-A- har den ovenfor angitte betydning, omsettes i et inert oppløsningsmiddel med en laverealkantiosyre R-SH(III) hvor R har den ovenfor angitte betydning, eller

b) 9(11)-dobbelbindingen i en tilsvarende 9(11)-mettet forbindelse med formel



hvor R og -A-A- har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en organisk peroksydsyre.

Omsetningen ifølge fremgangsmåtevariant a) foregår på i og for seg kjent måte: således oppvarmes fortrinnsvis den angjeldende 6,7-dehydroforbindelse (II) med et lite overskudd av tiokarboksylsyre (laverealkantiosyre), med formel (III), eventuelt under bestråling med ultrafiolett lys og/eller syrekatalyse (f.eks. i nærvær av en sulfonsyre, som en aromatisk sulfon-

- syre av typen p-toluen- eller benzensulfonsyre) i et løsningsmiddel, spesielt en laverealkanol, fortrinnsvis metanol. Selv om reaksjonen forløper allerede ved romtemperatur eller litt
- 5 over denne, foretrekkes temperaturer fra 50 til 80°C. Derfor er det fordelaktig, dersom det anvendes lavere kokende løsningsmidler, f. eks. metanolen, å foreta omsetningen ved kokevarme. Reaksjonen skal ikke overstige 90-100°C. De
- 10 nødvendige reaksjonstider kan strekke seg til noen timer, men skal dog holdes på et minimum for å oppnå optimaleresultater. Fortrinnsvis foretas omsetninger under en inertgass, som nitrogen eller argon. I en typisk fremgangsmåte utkrystalliseres det dannede produktet direkte fra reaksjonsblandingen etter av-
- 15 kjøling, eventuelt etter forangående tilsetning av vann, og/eller avdampning av overskudd løsningsmiddel. Om ønsket kan produktet imidlertid også på vanlig måte isoleres, henholdsvis renses, f. eks. ved kromatografi. Ved omsetning under disse betingelser oppstår overveiende den ønskede 7α-isomeren.
- 20 Det gunstige resultatet fra ovenfor nevnte fremgangsmåte er fullstendig overraskende, da det var å vente, at den følsomme epoksy-ringene ville angripes med aciditeten til den tiokarboksytsyre som anvendes som reagens.
- 25 Det som utgangsstoff anvendte 9α, 11α-epoksy-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion er kjent, sml. J. Med. Chem. 6, 732-735 (1963), og de analoge utgangsstoffene med metylengruppen i 15,16-stilling er tilgjengelige ved hjelp av i og for seg kjente fremgangsmåter. Også utgangsstoffene med formel III er kjente eller er
- 30 tilgjengelige på i og for seg kjent måte.
- Forbindelser med formel I kan også oppnås ifølge fremgangsmåtevariant b), idet 9(11)-dobbeltbindingen overføres i en tilsvarende 9(11)-umettet forbindelse, dvs.
- 35 7α-acyltio-20-spiroksa-4,9(11)-dien-3,21-dion med den ovenfor definerte formel IV.

Omsetningen av 9(11)-dobbeltbindingen foregår på i og for seg

kjent måte ved behandling av utgangsmaterialer med formel IV med et peroksydisk oksydasjonsmiddel, som f. eks. i nærvær av et nitril, f. eks. trikloracetonitril, eller spesielt med en peroksytsyre, fortrinnsvis en organisk peroksytsyre, f. eks. en alifatisk peroksytsyre, som spesielt permaursyre eller pereddiksyre, eller fortrinnsvis en aromatisk peroksytsyre. Av sistnevnte anvendes fortrinnsvis perbenzosyre eller en substituert perbenzosyre, som m-klorperbenzosyre, p-nitroperbenzosyre, eller monoperoksyftalsyre (perftalsyre). Reaksjonen foretas fortrinnsvis i et inert organisk oppløsningsmiddel, f. eks. et alkan, som pentan, heksan eller heptan, et halogenert laverealkan, som spesielt etylenklorid, kloroform eller 1,2-dikloretan, eller en åpenkjedet eller cyklisk eter, som spesielt dietyleter, dioksan eller tetrahydrofuran, eller en hensiktsmessig blanding derav. Reaksjonstemperaturen skal som regel ikke overstige en slik, ved hvilken den spontane spaltningen av reaksjonsmidlet forløper raskere enn epoksyderingsreaksjonen, helst arbeides ved romtemperatur, eller fortrinnsvis under denne, opp til -20°C , spesielt mellom -10 og $+10^{\circ}\text{C}$.

Utgangsstoffer med formel IV, for såvidt de ikke er kjente, kan fremstilles ved hjelp av i og for seg kjente analogifremgangsmåter, f. eks. analogt med den ovenfor beskrevne anlagring av en laverealkantiosyre til 20-spiroksa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion, som på sin side er kjent, sml. J. Med. Chem. 6, 732-735 (1963), eller når det gjelder en 15,16-metylenforbindelse er tilgjengelig på i og for seg kjent måte.

Farmasøytiske preparater som inneholder en forbindelse med formel I, kan spesielt anvendes for behandling av hyperaldosteronisme i forskjellige former. De inneholder en virksom mengde av aktivstoffer alene eller i blanding med uorganiske eller organiske, faste eller flytende, farmasøytisk anvendbare bærestoffer, og om ønsket, også med andre farmakologisk, henholdsvis terapeutisk verdifulle stoffer, og egner seg spesielt for enteral, f. eks. oral eller rektal, eller for parenteral tilførsel.

165496

6

Uten en nærmere spesifikk anvendelse skal det under begrepet "aktivstoff" i hele den etterfølgende tekst forstås en forbindelse med formel I, slik den er definert innledningsvis.

5 En viktig form av farmasøytiske blandinger og medisiner, som omtalt ovenfor, er slike som ved siden av en aldosteron-antagoniserende forbindelse med formel I (som i denne sammenheng betegnes som bestanddel A), i tillegg inneholder en diuretisk bestanddel B, som er uspesifikk med hensyn på
10 elektrolytten.

Som slike diuretiske bestanddeler B som er uspesifikke med hensyn på elektrolytt-utskillelse, kommer vanlige "klassiske" diuretika eller deres blandinger i betraktning, som forhøyer diuresen såvel gjennom nyre- som også ved ekstra nyre-
15 virkning på vevene, spesielt substanser med hemmende virkning på tilbakeresorpsjon i tubulus, som saluretika eller etakrinsyre og deres analoger. En omfattende angivelse av egnede diuretika av denne type, befinner seg f. eks i US-patent 4, .
20 261,985. Særlig egnet som den elektrolytt-uspesifikke bestanddelen B er benzotiadiazinderivater, som diazid og hydrotiaid, videre benzensulfonamider, fenoksyeddiksyre, benzofuran-2-karboksytsyre og 2,3-dihydro-benzofuran-2-karboksytsyre. Den elektrolytt-uspesifikke bestanddelen B, kan bestå av et enkelt
25 aktivt stoff eller en hensiktsmessig kombinasjon av flere aktivstoffer, hvorved aktivstoffene også kan tilhøre flere av de nevnte stoffgruppene. Helt spesielt kommer som bestanddel B følgende vanlige diuretika i betraktning:

30 1-okso-3-(3-sulfamyl-4-klor-fenyl)-3-hydroksyisoindolin, 6-klor-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksyd, 3-cyklopentylmetyl-6-klor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksyd, 4-(2-metylenbutyryl), 2,3-diklor-fenoksyeddiksyre, 4-tenoyl-2,3-diklor-fenoksyeddiksyre, (1-okso-2-metyl-
35 2-fenyl-6,7-diklor-5-indanyloksy)-eddiksyre, 2-klor-4-furfurylamino-5-karboksybenzen-sulfonamid, 2-fenoksy-3-butylamino-5-karboksybenzen-sulfonamid og 2-fenoksy-3- γ -(1-pyrrolyl)-propyl-5-karboksybenzensulfonamid.

I slike farmasøytiske blandinger og medisiner oppgår forholdet mellom bestanddel A og bestanddel B, beregnet på den midlere effektive dosen, til 4:1 til 1:4, fortrinnsvis 3:2 til 2:3. Da den midlere effektive dose for hver spesifikke bestanddel har en kjent verdi eller en verdi som enkelt kan fastslås ved av kjente farmakologiske testmetoder, er det lett mulig for fagmannen, innenfor de ovennevnte grenser å forordne et egnet forhold mellom de to bestanddelene til hver pasient avhengig av den spesifikke lidelsen, allmenne sunnhetstilstand, den enkeltes behov og alder, såvel som også pasientens kjønn. Eksempelvis inneholder slike kombinasjonspreparater pr. doseenheter 15 til 150 mg, spesielt 20 til 100 mg av en forbindelse med formel I, som bestanddel A, og, som bestanddel B, eksempelvis 10-100 mg, spesielt 25-50 mg 2-klor-5- γ -3-hydroksy-1-okso-isoidolyl-(3) γ -7-benzensulfonamid eller 4-(2-metylen-butyryl)-2,3-diklorfenoksyeddiksyre, 5-50 mg, spesielt 12-25 mg 6-klor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksyd eller 2-klor-4-furfurylamino-5-karboksybenzosulfonamid, 2-20 mg, spesielt 5-10 mg 2-fenoksy-3- γ -3-(1-pyrrolyl)-propyl-5-karboksybenzosulfonamid, 0,1-1,0 mg, spesielt 0,25-0,5 mg 3-cyklopentylmetyl-6-klor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksyd eller 2-fenoksy-3-butylamino-5-karboksybenzosulfonamid, 100-400 mg, spesielt 200 mg 4-tenoyl-2,3-diklor-fenoksyeddiksyre og 5-25 mg, spesielt 10 mg racemisk (1-okso-2-metyl-2-fenyl-6,7-diklor-5-indanyloksy)-eddiksyre, eller en halv mengde av levo-formen av denne syren.

For ødembehandling i et middels alvorlig tilfelle, tas daglig eksempelvis 1-3 dosenheter, som inneholder de aktive stoffer i vektmengder, som ligger nær de høyere grensene i de ovenfor nevnte særlig foretrukkede doseringer, et middel alvorlig tilfelle av essensiell hypertoni behandles f. eks. med 1-3 dosenheter, hvis aktivstoffinnhold ligger ved den nedre særlig foretrukkede mengdegrense.

35

Uttrykket "medisin" anvendes for betegnelser av enkelte avdelte porsjoner av enhetlig sammensetning, som er egnet for medisinsk tilførsel. Uttrykket "medisin i form av doserings-

165496

8

enheter" anvendes i denne beskrivelse for betegnelse av enkelte, avdelte porsjoner av enhetlig sammensetning, som er egnet for medisinsk tilførsel, og hver inneholder spesifikk mengde av det aktive stoffet fremstilt ifølge oppfinnelsen, som tilsvarer 0,05 til 5 2, fortrinnsvis 0,1 til 1 dagsdose.

Bærestoffene for anvendelse i farmasøytiske preparater (f. eks. granulater) for fremstilling av tabletter, dragéer, kapsler og piller er f. eks. følgende:

10

- a) fortynningsmidler, f. eks. stivelse, sukker (som laktose, glukose og sakkarose), mannitol, sorbitol og kiselsyre,
- b) bindemidler, f. eks. karboksymetylcellulose og andre cellulosederivater, alginsyre og dens salter (som natriumalginat), 15 gelatin og polyvinylpyrrolidon,
- c) fuktighetsregulatorer, f. eks. glycerol,
- 20 d) sprengmidler, f. eks. agar-agar, kalsiumkarbonat og natriumbikarbonat,
- e) retarderingsmidler for forsinkelse av opptak av det aktive stoffet, f. eks. parafin,
- 25 f) akselleratorer for resorpsjonen, f. eks. kvaternære ammoniumforbindelser,
- g) overflateaktive midler, f. eks. cetylalkohol og glycerolmonostearat, 30
- h) adsorpsjonsmidler, f. eks. kaolin og bentonitt,
- i) flytereguleringsmidler og smøremidler, f. eks. talk, kalsiumstearat, magnesiumstearat og faste polyetylenglykoler. 35

Disse og lignende bærere, henholdsvis hjelpestoffer kan også tjene flere av de overnevnte formål.

Tablettene, dragéene, kapslene og pillene som inneholder de ovenfor nevnte farmasøytiske blandinger kan påføres vanlige overtrekk og mantelmaterialer, som om ønsket kan være tilsatt farvestoffer eller pigmenter, f. eks. for identifiserings- eller kjennetegnformål. Disse overtrekk kan også sammensetning, som muliggjør en forsinket avgivelse av de aktive stoffene. For dette formål er f. eks. vokser og cellulosepreparater, som acetylcelluloseftalat eller hydroksypropylmetylcelluloseftalat egnet.

10

Disse blandinger kan også forarbeides i form av mikrokapsler.

De farmasøytiske blandingene inneholder fortrinnsvis fra 0,1 til 99,5, spesielt fra 1 til 9 vekt-% av det aktive

15 stoffet.

Den anbefalte dagsdosis av aktivstoffene med formel I for en 75 kg tung varmblodig pasient utgjør 30-300 mg, fortrinnsvis 50-150 mg, men kan dog ligge langt over eller under disse grenser i avhengighet av art, alder og den enkelte pasients tilstand.

Fremstillingen av de ovenfor nevnte farmasøytiske blandinger, preparater, medisiner og medisiner i form av doseringsenheter foregår ved hjelp av konvensjonelle, i og for seg kjente fremstillingsfremgangsmåter innen den farmasøytiske industrien, f. eks. ved hjelp av vanlige blande-, granulerings-, tabletterings-, dragé-, løsnings- og lyofiliseringsfremgangsmåte, hvorved det om ønsket arbeides under kimfrie betingelser eller et mellomprodukt eller et ferdig produkt steriliseres.

I de følgende eksemplene, som forklarer oppfinnelsen ytterligere, er temperaturene angitt i Celsiusgrader. Alle smeltepunkter er ukorrigerte.

35

165496

10

Eksempel 1

En løsning av 6,5 g 9 α ,11 α -epoksy-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion i 275 ml metanol og 11 ml tioeddiksyre kokes i 3,5 timer
5 under tilbaketilbake under argon, inndampes til ca. 1/3 gjennom
avdestillering av løsningsmidlet ved atmosfærisk trykk og av-
kjøles. Reaksjonsproduktet som krystalliseres fra blandingen,
avsuges, og den rest som oppnås ved inndampning av moderluten,
kromatograferes over silikagel. Eluering med blanding av hek-
10 san-aceton (3:1) gir en ytterligere andel av det nevnte pro-
duktet. Det oppnådde 7 α -acetyltio-9 α ,11 α -epoksy-20-spiroks-4-
en-3,21-dion krystalliseres fra metylenklorid-metanol. Sm.p.
224 (sintring)-242 $^{\circ}$ (spaltning).

15 En alternativ isolering av sluttproduktet kan foregå på følgende
måte: Den ferdig omsatte reaksjonsblanding som oppnås ifølge
den ovenfor beskrevne fremgangsmåten, fortynnes mens den er varm
med 10 ml vann og inndampes under argon ved atmosfærisk trykk
til 190 ml destillat er oppfanget. Det produkt som utkrystalli-
20 seres etter avkjøling, videreforarbeides på den ovenfor be-
skrevne måten.

På analog måte kan tioeddiksyren erstattes med tiopropion- eller
tiosmørsyre og følgende forbindelser oppnås:

25

a) 7 α -propionyltio-9 α ,11 α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion
(amorf). UV(dioksan): $\lambda_{\max}$ 233 nm ($\epsilon=19\ 000$); IR (CH₂Cl₂): 3055,
2970, 1770, 16 85 (bred), 1620 cm⁻¹.

30

b) 7 α -butyryltio-9 α ,11 α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion
(amorf). UV(dioksan): $\lambda_{\max}$ 232 nm ($\epsilon=19\ 400$); IR (CH₂Cl₂): 3045,
2970, 1770, 1680 (bred), 1625 cm⁻¹.

Eksempel 2

På analog måte som beskrevet i eksempel 1, omsettes 9 α ,11 α -epoksy-
15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion med tioeddiksyre
35 i metanol og videreforarbeides ifølge alternativ b), hvorved
det oppnås 7 α -acetyltio-9 α ,11 α -epoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spi-
roks-4-en-3,21-dion, sm.p. 268 $^{\circ}$ (sintring)-292 $^{\circ}$ (spaltning).

Det 9 α ,11 α -epoksy-,5 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion som anvendes som utgangsstoff, kan fremstilles på følgende måte:

- 5 a) En løsning av 20 g 17 α ,20;20,21-bismetylendioksypregn-5-en-3 β ,11 β -diol i 150 ml pyridin og 150 g acetanhydrid oppvarmes 1 time under tilbakeløp. Den avkjølte reaksjonsoppløsningen helles under røring på 3000 g isbiter og røres videre til opptining. Bunnfallet avsuges og tørkes i luft. 10 Det rå 3 β ,11 β -diacetoksy-17 α ,20;20,21-bis-metylendioksypregn-5-en videreføres uten rensning.
- 15 b) 20,3 g av det lufttørkede 3,11-diacetatet tilsettes under ytre avkjøling med isvann under omrøring porsjonsvis til 71 ml av en løsning, som på forhånd er fremstilt ved innledning, ved ca. 0° av 141 g gassformig fluorhydrogen i en løsning bestående av 100 ml isopropylalkohol, 48 g urea og 9,6 ml vann.
- 20 Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time under vannavkjøling, helles forsiktig i en iskald avløsning av 142 g natriumsulfitt i 1015 ml vann og omrøres i 20 minutter. Blandingen ekstraheres med etylacetat, og vaskes i rekkefølge med mettet 25 natriumkloridløsning, iskald fortynnet saltsyre, iskald fortynnet natronlut og igjen med fortynnet kokesaltoppløsning, tørkes og inndampes i vannstrålevakuum. Resten kromatograf-eres på en 100-ganger så stor vektmengde silikagel. Ved eluering med en blanding av metylenklorid-aceton (95:5) oppnås 30 enhetlige fraksjoner, som etter 1-gangs omrøring fra metylenmetanol-eter gir 3 β ,11 β -diacetoksy-17 α ,21-dihydroksypregn-5-en-20-on av sm.p. 231-233°.
- 35 c) En løsning av 13,8 g av den sistnevnte forbindelse i 207 ml dioksan tilsettes med 69 g finpulverisert mangandioksyd og kokes i 3 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til romtemperatur, fjernes den faste andelen ved avsugning og ettervaskes godt med kloroform, filtratet inndampes, oppløses i

- 5 metylenklorid, og filtreres gjennom en 10-ganger så stor vektmengde nøytralt aluminiumoksyd. Ved avdampning av løsningsmidlet oppnås krystallinsk 3 β ,11 β -diacetoksy-androst-5-en-17-on, som etter en-gangs omkrystallisering fra metylenklorid-petroleter smelter ved 177-179°.
- 10 d) En blanding av 7,5 g 3 β ,11 β -diacetoksy-androst-5-en-17-on og 150 mg p-toluensulfonsyre i 450 ml benzen og 7,5 ml etylen-glykol kokes i 16 timer på en vannutskiller under tilbake-løp. Etter avkjøling fortynnes løsningen med etylacetat og vaskes straks med 225 ml iskald mettet natriumkloridløsning. Den organiske fasen inndampes etter tørkning i vannstråle-
- 15 vakuum, og det oljeaktige 3 β ,11 β -diacetoksy-17,17-etylendioksy-androst-5-en anvendes uten rensning i neste trinnet.
- 20 e) Til en omrørt suspensjon av 2,35 g litiumaluminiumhydrid i 95 ml tetrahydrofuran tildryppes ved innetemperatur på 5-10° en løsning av 4,7 g 3 β ,11 β -diacetoksy-17,17-etylendioksy-androst-5-en i 140 ml tetrahydrofuran, etterspyles med 9 ml tetrahydrofuran og blandingen kokes under tilbaketilbake-løp i 12 timer. Reaksjonsblanding tilsettes ved en indre tempera-
- 25 tur på maksimalt 5° ved forsiktig tildrypping av en blanding av 9 ml tetrahydrofuran og 14 ml etylacetat og deretter en blanding av 9 ml tetrahydrofuran og 14 ml vann, og etter til-
- 30 setning av 70 g vannfri natriumsulfat omrørt ytterligere 30 minutter uten kjøling. Faste andeler fjernes ved avsugning over et sjikt av kiselgur (ettervasking med tetrahydrofuran, og filtratet inndampes i vannstrålevakuum. Den amorfe rest
- 35 kromatograferes på en 50-ganger så stor vektmengde silika-gel med eluering med en blanding av metylenklorid-aceton (93:7) og avdampning av løsningsmidlet oppnås det en enhetlig 17,17-etylendioksy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol, som etter en-gangs omløsning fra metylenklorid-eter smelter ved 123-125°.
- f) En løsning av 16,8 g 17,17-etylendioksy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol i 102 ml tetrahydrofuran tilsettes 36,3 g pyridinhydro-bromidperbromid og omrøres i 2 1/2 time ved romtemperatur.

Blandingen tilsettes 26,9 g natriumjodid, omrøres i ytterligere 30 minutter, tilsettes etter hverandre en løsning av 36,3 g natriumbisulfat i 50,4 ml vann og 100 ml pyridin, og omrøres i enda to timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med 100 ml vann og så inndampes i vannstrålevakuum til ca. 45°. Resten opptas i etylacetat og vaskes etter hverandre med mettet koksaltoppløsning, iskald fortynnet saltsyre, iskald fortynnet natronlut og igjen med mettet koksaltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Ved avdestillering av løsningsmidlet i vannstrålevakuum oppnås en amorf rest av rå 16 α -brom-17,17-etylendioksy-androst-5-en-3 β ,11 β -diol. Det oppnådde råprodukt (13 g) oppløses i 143 ml dimetylsulfoksyd, tilsettes i løpet av 30 minutter ved 45° under omrøring en blanding av 7 g kaliumtert.-butoksyd i 13 ml dimetylsulfoksyd og omrøres i 20 timer ved 50° (badtemperatur). Blandingen avkjøles til romtemperatur, fortynnes med ca. 1300 ml av en mettet ammoniumkloridløsning, og opptas i etylacetat. Den organiske fasen vaskes tre ganger med en mettet koksaltoppløsning, og tørkes over natriumsulfat. Ved avdestillering av løsningsmidlet i vannstrålevakuum oppnås amorf 17,17-etylendioksy-androsta-5,15-dien-3 β ,11 β -diol, hvis renhet er god nok til videreforarbeidelse.

g) En løsning av 800 mg 17,17-etylendioksy-androsta-5,15-dien-3 β ,11 β -diol i 40 ml aceton tilsettes 4 ml av en løsning av 100 mg p-toluensulfonsyre i 10 ml vann og omrøres i 6 timer ved romtemperatur. Etter fortynning med 40 ml vann, avdestilleres acetonet i vannstrålevakuum, den oljeaktige resten opptas i kloroform og vaskes med iskald mettet natriumhydrogenkarbonatløsning. Etter fordampning av det organiske løsningsmidlet oppnås amorft 3 β ,11 β -dihydroksey-androsta-5,16-dien-17-on, som uten ytterligere rensning kan anvendes i det neste trinnet.

h) Dimetylsulfoksyd (64 ml) tilsettes under nitrogenatmosfære

- 1,52 g 55-60 %-ig natriumhydrid (som mineralolje-suspensjon) og 7,57 g trimetylsulfoksoniumjodid og omrøres først i 30 minutter ved romtemperatur og deretter i ytterligere 30 minutter ved en ytre temperatur på 34-40°. Blandingen som var avkjølt til romtemperatur, tilsettes 8 g 3β,11β-dihydroksy-androsta-5,15-dien-17-on og etterspyles med 26 ml dimetylsulfoksyd. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved romtemperatur, helles på 1 liter iskald, mettet koksaltløsning, etterspyles med dimetylalkohol og vann, surgjøres med fortynnet saltsyre og omrøres i 30 minutter. Den utskilte oljen opptas i etylacetat og den organiske fasen vaskes etter hverandre med mettet koksaltløsning, iskald fortynnet natronlut og igjen med mettet koksaltløsning. Etter tørking inndampes løsningsmidlet i vannstrålevakuum og det oppnådde amorf 3β,11β-dihydroksy-15β,11β-metylen-androst-5-en-17-on underkastes en etterfølgende acetylering uten rensning.
- i) En løsning av 7,9 g 3β,11β-dihydroksy-15β,16β-metylen-androst-5-en-17-on i 39,5 ml pyridin og 39,5 g eddiksyreanhydrid får stå i 5 timer ved romtemperatur, fortynnes med 800 ml isvann og ekstraheres med etylacetat etter 1 times henstand. Den organiske fasen vaskes i rekkefølge med mettet koksaltløsning, iskald fortynnet saltsyre, iskald fortynnet natronlut, og igjen med mettet koksaltløsning, tørkes og inndampes i vannstrålevakuum. Ved kromatografering av råproduktet på en 30-ganger så stor vektmenge silikagel og eluering med en blanding av metylenklorid-aceton (98:2) oppnås 3β,11β-hydroksy-15β,16β-metylen-androst-5-en-17-on, som etter en gangs omrøring fra metylenklorid-eter-petroleter smelter ved 209-211°.
- j) En løsning av 1,75 g 3β-acetoksy-11β-hydroksy-15β,16β-metylen-androst-5-en-17-on i 10,5 ml dimetylformamid og 3,5 ml γ-collidin tilsettes 2,6 ml av en løsning av 5 vekt-% svoveldioksyd i metansulfonsyreklorid og omrøres i 20 minutter, hvorved den indre temperaturen får stige til ca. 45°. Bland-

ingen samt det utfelte bunnfallet helles på 17,5 ml isvann under omrøring og omrøres i ytterligere 10 minutter. Den utskilte oljen opptas i etylacetat og vaskes i rekkefølge med mettet koksaltløsning, iskald, fortynnet saltsyre, iskald fortynnet natronlut, og igjen med mettet koksaltløsning. Etter inndampning av løsningsmidlet oppnås tynnsjiktskromatografisk enhetlig 3 β -acetoksy-15 β ,16 β -metylenandrosta-5,9(11)-dien-17-on, som videreforarbeides uten rensing.

- k) En løsning av 5,2 g 3 β -acetoksy-15 β ,16 β -metylenandrosta-5,9(11)-dien-17-on i 127,5 ml tetrahydrofuran tilsettes under vannavkjøling 1,78 g litiumtråd (stykker av ca. 5 mm lengde), og deretter i løpet av 10 minutter dråpvis en løsning av 12,75 ml cyklisk etylenacetal og β -klorpropionaldehyd [γ -2-(3-klorpropyl)-1,3-dioksolan] i 12,75 ml tetrahydrofuran og omrøres deretter 1 time under isavkjøling og 16 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen tilsettes 330 ml etylacetat og omrøres i 45 minutter, fortynnes med ytterligere etylacetat, vaskes i rekkefølge med mettet koksaltløsning, iskald fortynnet saltsyre, iskald fortynnet natronlut, og igjen med mettet koksaltløsning, tørkes og inndampes i vannstrålevakuum. Det oljeaktige råproduktet oppløses i en blanding av toluen-etylacetat (90:10) og filtreres gjennom en 10-ganger så stor vektmengde silikagel. Filtratet etterlater etter avdampning av løsningsmidlet 4,84 g amorf substans. Denne oppløses til 363 ml kloroform, tilsettes 242 g surt aluminiumoksyd (aktivitets-trinn 1) og omrøres 2 1/2 time ved tilbaketilbakeførings-temperatur, fortynnes med ytterligere 363 liter kloroform, og omrøres i ytterligere 5 minutter og avkjøles. Blandingen avsuges over kiselgør, filterkaken ettervaskes med kloroform, og filtratet inndampes i vannstrålevakuum. Det oppnådde rå 21-karbaldehydet (4 g), oppløses i 20 ml metylenklorid og 80 ml aceton, tilsettes ved 5 $^{\circ}$ i løpet av 5 minutter 8 ml av en 8-N-krom(VI)-svovelsyreløsning og omrøres i 41 minutter under iskjøling. Blandingen fortynnes med 80 ml iskaldt vann, røres i 10 min-

5 utter uten kjøling, og ekstraheres med metylenklorid. Den organiske fasen vaskes med iskald, mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og tørkes. Ved avdestillering av løsningsmidlet i vannstrålevakuum, oppnås et krystallinsk råprodukt, som i en løsning i etylenklorid filtreres gjennom en 5-ganger så stor vektmengde nøytralt aluminiumoksyd. Ved avdestillering av løsningsmidlet fra hovedfraksjonen oppnås krystaller, som etter 1-gangs oppløsning fra metylenklorid-eter gir 3 β -acetoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-5,9(11)-dien-21-on av sm.p. 241-243^o.

1) 15 Til en suspensjon av 1,9 g 2 β -acetoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-5,9(11)-dien-21-on i 26,6 ml kloroform og 190 ml metylalkohol tilføres 19 ml av en 1-N natriumhydroksyd-løsning. Blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur, fortynnes med 190 ml vann og ekstraheres med hver av en porsjon av kloroform og en blanding av kloroform-metanol (90:10). De forenede organiske fasene inndampes etter tørking i vannstrålevakuum og det krystallinske råproduktet omkrystalliseres en gang fra metylenklorid-eter-petroleter. Det oppnådde 3 β -hydroksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-5,9(11)-dien-21-on smelter ved 244-246^o.

25 m) Fra en suspensjon av 400 mg 3 β -hydroksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-5,9(11)-dien-21-on i 20 ml toluen og 3 ml sykloheksanon avdestilleres med normaltrykk 4 ml løsningsmiddel. Det avkjøles til en indre temperatur på ca. 80^o, tilsettes 480 mg aluminiumisopropylat, og omrøres i 2 timer under tilbakeløp. 30 Løsningen avkjøles til romtemperatur, tilsettes en løsning av 0,4 ml eddiksyre og 0,8 ml toluen, og inndampes 4 ganger med hver gang 5 ml vann i vannstrålevakuum til tørrhet. Den oljeaktige resten haes i kloroform, vaskes i rekkefølge med iskald, fortynnet saltsyre, vann, iskald natronlut og igjen med vann, den organiske fasen tørkes og 35 inndampes i vannstrålevakuum. Det amorfe råproduktet påføres på en 50-ganger så stor vektmengde silikagel og kromatograferes med en blanding av metylenklorid-aceton (98:2).

Det oppnådde 15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,9(11)-dien-3,21-dion smelter etter en gangs omløsning fra metylenklorid-eter-petroleter ved 172-174 $^{\circ}$.

5

Variant A:

An) En løsning av 3,27 g 15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,9(11)-dien-3,21-dion i 16,35 ml dioksan og 6,54 ml ortomaursyre-trimetylester blandes med 0,654 ml av en løsning av 900 mg p-toluensulfonsyre i 10 ml dioksan og 2 ml etylacetat, omrøres i 4 timer ved romtemperatur, helles under omrøring i 430 ml av en iskald 0,2-N-natriumhydroksydløsning og omrøres kraftig i 15 minutter. Bunnfallet avsuges, vaskes med vann og tørkes på filteret. Det oppnådde, rå 3-etoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-3,5,9(11)-trien-21-on oppløses i 105 ml aceton og behandles i rekkefølge med en løsning av 1,13 g natriumacetat (trihydrat) i 8,84 ml vann og, under avkjøling til -5 $^{\circ}$ med 1,55 g N-bromacetamid og 1,13 ml eddiksyre. Blandingen omrøres i 30 minutter ved en indre temperatur på ca. -3 $^{\circ}$ og deretter ytterligere i 15 minutter uten avkjøling, tilsettes en løsning av 0,88 g kaliumjodid i 17,7 ml vann og en løsning av 5,58 g natriumtiosulfat i 17,7 ml vann etter hverandre, omrøres i ytterligere 5 minutter, og fortynnes med 88 ml vann. Blandingen ekstraheres med kloroform og den organiske fasen vaskes med iskald, mettet natriumhydrogenkarbonatløsning. Ved tørking og inndampning av den organiske fasen, oppnås den amorfe resten, som oppløst i 78 ml dimetylformamid, tilsettes 3,89 g litiumkarbonat og 3,89 g litiumbromid og omrøres i 1 time ved 100 $^{\circ}$. Den avkjølte blandingen helles under omrøring på 750 ml isvann, og bunnfallet avsuges og vaskes med vann. Filterkaken oppløses i kloroform, tørkes med natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vannstrålevakuum. Løsningen av den oppnådde resten i metylenklorid elueres gjennom en søyle av nøytralt aluminiumoksyd (aktivitet II) og elueres med ytterligere andeler av det samme løsningsmidlet. Eluatene inndampes og det ønskede 15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6,9(11)-trien-3,21

dion helles i amorf form ved tilsetning av eter. Produktet er ifølge tynnsjiktskromatografi enhetlig og egnet for videreforarbeiding.

5

- Ao) En løsning av 100 mg 15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6,9(11)-trien-3,21-dion i 2 ml metylenklorid tilsettes 75 mg 90 %-ig m-klorperbenzoesyre, og får deretter stå i 18 timer ved ca. 4° og deretter i ennå 3 timer ved romtemperatur.
- 10 Etter fortynning med metylenklorid vaskes blandingen i rekkefølge med 10 %-ig kaliumjodid, 10 %-ig natriumtiosulfatløsning, iskald mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, og vann, tørkes og inndampes i vannstrålevakuum. Det amorfe råproduktet kromatograferes over en silikagelsøyle. Ved eluering med en blanding av heksan-etylacetat (3:2) oppnås det
- 15 ønskede 9 α ,11 α -epoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion, sm.p. 258° (sintring)-276° (spaltning).

Variant B

- 20 Bn) En løsning av 415 mg 15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,9(11)-dien-3,21-dion i 8 ml metylenklorid tilsettes 400 mg m-klorperbenzoesyre og omrøres i 80 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen opparbeides analogt med fremgangsmåtettrinn Ao og råproduktet kromatograferes på silikagelsøyle.
- 25 Ved eluering med heksan-etylacetat (1:1, V/V) oppnås det kromatografisk enhetlige 9 α ,11 α -epoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroks-4-en-3,21-dion, som etter krystallisasjon fra metylenklorid-diisopropyleter smelter ved 264-266°.
- 30 Bo) En løsning av 310 mg av den sistnevnte forbindelse i 0,2 ml metylenklorid og 2,1 ml av en 0,2 N-løsning av tørr klorhydrogengass i dioksan tilsettes 230 mg 2,3-diklor-5,6-dicyanbenzochinon og omrøres ved romtemperatur i 45 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom nøytralt aluminiumoksyd
- 35 og absorpsjonsmidlet ettervaskes med metylenklorid. Etter avdestillering av løsningsmidlet oppnås det ønskede 9 α ,11 α -epoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroksa-4,6-dien-3,21-dion, som

165496

19

er identisk med produktet fra variant A og etter omløsning fra metylenklorid-diisopropyleter smelter ved 254° (sint-ring)- 275° (spaltning).

5 Eksempel 3

En løsning av 414 mg 7α -acetyltio-20-spiroksa-4,9(11)-dien-3,21-dion og 320 mg m-klorperbenzosyre i 10 ml diklormetan får stå i 16 timer ved 5° . Etter fortynning med en blanding av diklor-
10 metan-eter (1:3) vaskes reaksjonsløsningen i rekkefølge med vann, en fortynnet vandig kaliumjodid-løsning, en fortynnet vandig natriumtiosulfatløsning, og igjen med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Resten kromatograferes på
silikagel (60 g). Etter et forløp, som inneholder det ikke om-
15 talte utgangsprodukt, følger med heksan-etylacetat (2:1) fraksjoner, hvis vanlige opparbeidelse (se eksempel 1) gir det ønskede
 7α -acetyltio- $9\alpha,11\alpha$ -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion, som er identisk med produktet fra eksempel 1.

20

25

30

35

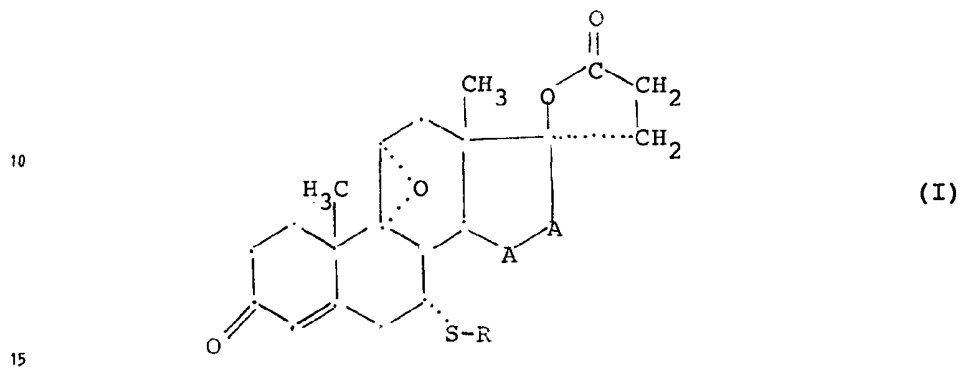
165496

20

P a t e n t k r a v

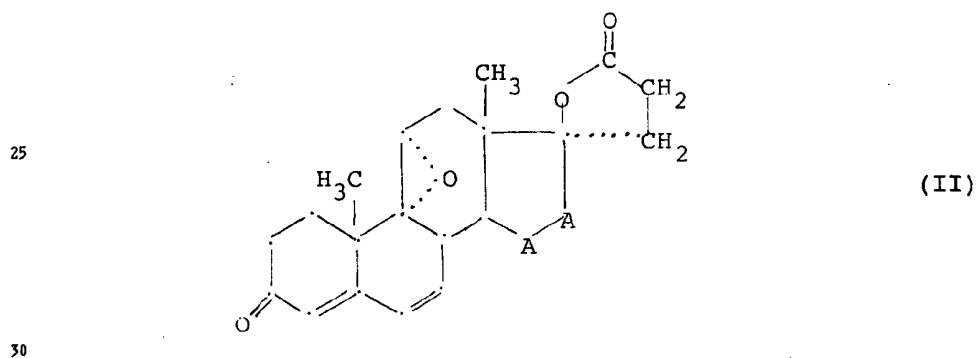
1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk
5 aktivt 9 α ,11 α -epoksy-steroid med formel



hvor R er laverealkanoyl og -A-A- er etylen- eller cyklo-
propylen-gruppen, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

20 a) en tilsvarende 6,7-umettet 9 α ,11 α -epoksy-forbindelse med
formel

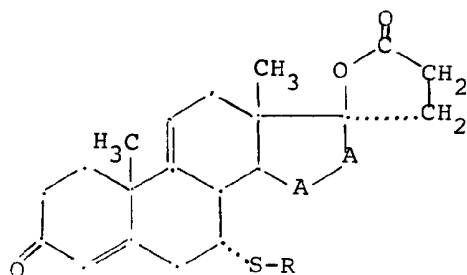


hvor -A-A- har den ovenfor angitte betydning, omsettes i et
inert oppløsningsmiddel med en laverealkantiosyre R-SH(III)
hvor R har den ovenfor angitte betydning, eller

35 b) 9(11)-dobbelbindingen i en tilsvarende 9(11)-mettet
forbindelse med formel

165496

21



(IV)

hvor R og -A-A- har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en organisk peroksydsyre.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel (I), hvori R er acetyl, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3.

Fremgangsmåte ifølge et av krav 1 for fremstilling av 7 α -acetyltio-9 α ,11 α -epoksy-20-spiroks-4-en-3,21-dion, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4.

Fremgangsmåte ifølge et av krav 1 for fremstilling av 7 α -acetyltio-9 α ,11 α -epoksy-15 β ,16 β -metylen-20-spiroks-4-en-3,21-dion, karakterisert ved at man anvender tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.