

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145666 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 4777/78 (51) Int.Cl.³ C 07 J 5/00
(22) Indleveringsdag 26. okt. 1978 C 07 J 7/00
(24) Løbedag 26. okt. 1978 C 07 J 63/00
(41) Alm. tilgængelig 27. apr. 1979
(44) Fremlagt 17. jan. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 26. okt. 1977, 2748442, DE 26. okt. 1977, 2748443, DE

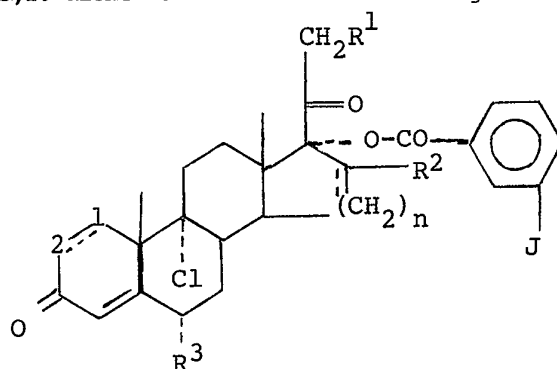
(71) Ansøger SSCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen, 1 Ber=lin 65, DE.

(72) Opfinder Ulrich Kerb, DE: Manfred Stahnke, DE: Rudolf Wie=chert, DE.

(74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling
af 17 α -(3-jodbenzoxyloxy)-9 α =
fa-chlor-4-pregnen-3,20-dioner
eller deres D-homoanaloge.

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af 17 α -(3-jodbenzoxyloxy)-9 α -chlor-4-pregnen-3,20-dioner eller deres D-homoanaloge med den almene formel I



(I)

hvor n er lig med 1 eller 2, $C_1 \equiv C_2$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbeltbinding, R^1 betegner hydrogen eller acyloxy med indtil 4 carbonatomer, R^2 betegner hydrogen eller methyl, og R^3 betegner hydrogen, methyl eller fluor, og såfremt $n = 1$, $C_{15} \equiv C_{16}$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbeltbinding, og såfremt $n = 2$, $C_{16} \equiv C_{17}$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbeltbinding.

Med acyloxy skal forstås sådanne organiske syrerester, der er afledt af lavere alkansyrer med indtil 4 carbonatomer. Eksempelvis kan nævnes acetyl-, propionyl-, butyryl- og isobutyrylresten.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er i første række mellemprodukter til fremstillingen af farmakologisk værdifulde stoffer. De er imidlertid også selv allerede farmakologisk virksomme, f. eks. som Antiphlogistikum.

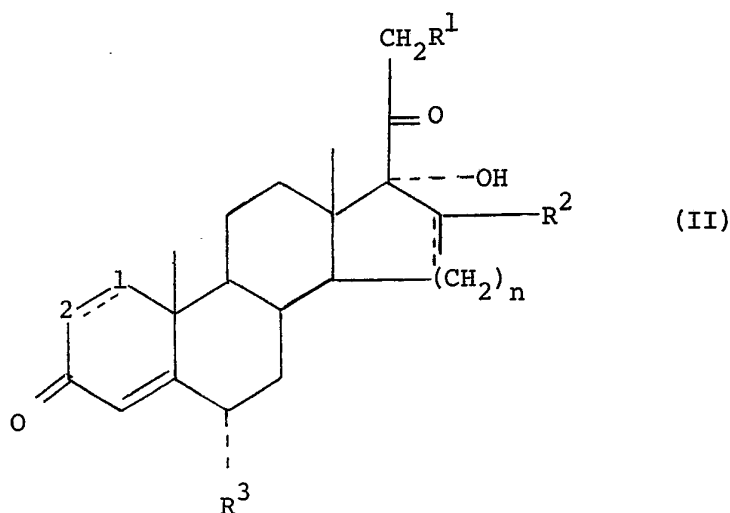
Således får man af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser ved hydrolyse af 17α -(3-jodbenzoyl)-gruppen på simpel måde, f.eks. Δ^4 -3-keto- 9α -halogensteroider, som i cyklopentanphenantrenrækken er kendt som forbindelser med kraftig betændelsesmodvirkende virkning og minimale uønskede bivirkninger (DE fremlæggeskrift 1.081.888).

Efter afspaltning af 9α -chloret ved hjælp af i og for sig kendte metoder som f. eks. med sølvperchlorat i varmen, med alkali- eller jordalkalimetalcarbonater i dimethylformamid, organiske baser, såsom collidin, lutidin og pyridin eller med alkoholisk kaliumhydroxid fås de tilsvarende $\Delta^{9(11)}$ -umættede forbindelser. Ved den sidstnævnte metode spaltes også samtidigt eventuelt tilstedeværende estergrupper. De således opnåede $\Delta^{9(11)}$ -umættede pregnener er værdifulde udgangsmaterialer for fremstillingen af kendte 11β -fluorsteroider, 11β -hydroxysteroider og $9\alpha, 11\beta$ -dihalo-D-homosteroider. 11β -fluorsteroiderne fås som bekendt ved, at man til $\Delta^{9(11)}$ -forbindelsen adderer bromfluor, og af den opnåede 11β -fluor- 9α -bromforbindelse reducerer bromet med tributyltinhydrid (DE offentliggørelsesskrift 2.410.443). Di-halosteroiderne fås som bekendt ved, at man til $\Delta^{9(11)}$ -forbindelsen adderer bromfluor/chlorfluor (DE offentliggørelsesskrift 2.445.817). 11β -hydroxy- 9α -fluorsteroiderne fås som bekendt ved, at man til den tilsvarende $\Delta^{9(11)}$ -forbindelse adderer bromundersyring til 11β -hydroxy- 9α -bromsteroidet, ved hydrogenbromidafspaltning overfører i $9\beta, 11\beta$ -oxidsteroidet og igen åbner epoxidringen med hydrogenfluorid (DE fremlæggeskrift 1.026.313).

For at nå frem til 11 β -hydroxysteroiderne kan man også debromere 11 β -hydroxy-9 α -bromsteroidet med tributyltinhydrid eller med Raney-nikkel (DE fremlæggeskrift 1.179.549) eller med Chrom-II-chlorid (US PS 3.026.337).

De omhandlede mellemprodukter har specielt den fordel, at de tilbyder en let adgang til de 11 β -hydroxylerede steroider, der som bekendt bliver fremstillet ved mikrobiologisk hydroxylering. Medens der ved mikrobiologiske fremstillingstrin skal træffes dyre foranstaltninger (dyrkning af mikroorganismerne, sterilitet af alle arbejdsmidler, store volumener etc.) fremstilles 11 β -hydroxysteroiderne ud fra de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser ved fremstillingstrin, som det er let at realisere teknisk.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man forestrer 17 α -hydroxy- Δ^4 -3,20-ketopregnener eller deres D-homoanaloge med den almene formel II



hvor R^1 betegner hydrogen eller acyloxy med indtil 4 carbonatomer, og n , $C_{15}-C_{16}$ eller $C_{16}-C_{17}$ og C_1-C_2 , R^2 og R^3 har samme betydning som i formelen I, med m -jodbenzoesyre eller et halogenid eller anhydrid deraf og bestråler den således opnåede 17 α - m -jodbenzoylester med langbølget UV-lys i nærværelse af jodbenzendichlorid, evt. i nærværelse af en basisk puffer.

Fra arbejder af Breslow et. al., (f.eks. J. Amer. Chem. Soc. 96 (1974) 1973, ibid. 96 (1974) 6791) er det kendt, at man ved i 3 α -stillingen forestrede steroider med dichlorjodbenzen under indvirkning af lys kan chlorere de tertiære carbonatomer C_5 , C_9 og C_{14} og derpå igen kan afspalte hydrogenchlorid under dannelse af en dobbeltbinding.

Denne fremgangsmåde har dog den ulempe, at den kun kan anvendes på sådanne steroider, som ikke har ubeskyttede carbonylgrupper, såsom i 3- eller 20-stillingen.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås dog selektivt 9 α -chlor-3,20-ketopregnaner.

Det var fuldstændig overraskende, at chloreringen sker selektivt i 9-stillingen, da det for det første fra US patentskrift 2.681.353 var kendt, at dichlorjodbenzen med 20-ketopregnaner kvantitativt fører til 21-chlor-20-ketopregnaner.

For det andet var det fra arbejderne af Halpern (Chem. & Ind., 1962, 1571) kendt, at steroider med dobbeltbindinger reagerer med dichlorjodbenzen til de tilsvarende α -dichlorsteroider.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres hensigtsmæssigt således, at man omsætter 17 α -hydroxy- Δ^4 -3,20-diketopregnener i et egnet opløsningsmiddel, såsom pyridin, lutidin, collidin, benzen, methylenchlorid, chloroform, ethylenchlorid, ethylenglycoldimethylether, med en 4-(disubstitueret amino)-pyridin som 4-dimethylaminopyridin, 4-pyrrolidinpyridin, 4-piperidinpyridin og et 3-jodbenzoesyrehalogenid, fortrinsvis med -chloridet, eller 3-jodbenzoesyreanhydrid.

En forestring med det blandede anhydrid af 3-jodbenzoesyre, som in situ dannes ved reaktion af trifluoreddikesyreanhydrid med 3-jodbenzoesyre, er imidlertid også mulig. Denne omsætning gennemføres fordelagtigt i et organisk opløsningsmiddel, såsom i benzen, anisol og methylenchlorid ved temperaturer på 40-100°C.

Den således opnåede 17 α -(3-jodbenzoyl)-steroidester halogeneres fotokemisk med dichlorjodbenzen (phenyljoddichlorid) i et egnet opløsningsmiddel.

Egnede opløsningsmidler er sådanne, som ikke angribes af det anvendte halogeneringsmiddel, såsom halogenerede hydrocarboner, f. eks. methylenchlorid, chloroform, trichlorethylen, dichlorethylen og aromatiske hydrocarboner som benzen, chlorbenzen og toluen, som eventuelt også kan anvendes i indbyrdes blandinger. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt under udelukkelse af oxygen i en beskyttelsesgasatmosfære. Her-

til ledes til reaktionsopløsningen en inaktiv gas, såsom nitrogen eller argon.

Den fotokemiske reaktion fremkaldes ved hjælp af langbølget ultra-violet lys, som man får det fra f.eks. i handelen værende ultra-violet-strålingsapparater fra Ultra-Violet Products Inc., USA eller fra Quarzlampe GmbH, Hanau, Bundesrepublik.

Det har vist sig hensigtsmæssigt at gennemføre fotochloreringen i nærværelse af en basisk puffer. Den basiske puffer virker ved reaktionen som hydrogenchloridfanger. Egnede er f. eks. kalium- og natriumacetat, natriumbicarbonat, organiske baser som pyridin og morfolin.

De efterfølgende eksempler skal belyse opfindelsen og den videre anvendelse af de opnåede forbindelser.

Eksempel 1.

a) 3,7 g 21-acetox-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion omrøres i 100 ml pyridin med 19,5 g dimethylaminopyridin og med 11,2 ml 3-jodbenzoesyrechlorid i en argonatmosfære i 22 timer ved 80°C badtemperatur. Pyridinet afdestilleres i vakuum, resten omrøres med vand, optages i methylenchlorid, og ekstrakten vaskes efter hinanden med 1N saltsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Efter tørring over natriumsulfat fjernes opløsningsmidlet i vakuum, og resten kromatograferes på silica-gel. Ved eluering med methylenchlorid/eddikeester fås 4,5 g 21-acetox-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion, som efter omkrystallisation fra methanol/methylenchlorid smelter ved 224-226°C.

UV: $\epsilon_{222} = 34.200$.

b) 2,8 g 21-acetox-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion opløses i 250 ml methylenchlorid og bestråles i en målecylinder under tilledning af argon og tilsætning af 1,8 g jodbenzendichlorid med en ultra-violet lampe (type XX 15C fra Ultra-Violet Product Inc., USA) ved en bølgelængde på 320-400 nm i 15 minutter. Reaktionsopløsningen vaskes derpå med 2%ig natriumhydrogensulfitopløsning, 2%ig natriumhydrogencarbonat og vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Efter kromatografi på silicagel fås 21-acetox-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dionen, smeltepunkt 253-257°C (dekomponering).

c) 630 mg 21-acetoxy-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion opløses i 60 ml acetone, behandles med en opløsning af 340 mg sølvperchlorat i 20 ml vand og opvarmes i 5 timer under tilbagesvaling. Derpå afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, resten optages i methylenchlorid og vaskes efter hinanden med natriumchloridopløsning, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres og inddampes. Efter lagkromatografi i systemet methylenchlorid/eddikeester 95/5 og omkrystallisation fra methylenchlorid/eddikeester fås 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4,9(11)-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 251-253°C.

UV: $\epsilon_{222} = 36.400$.

Eksempel 2.

a) 4 g 17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion opløses i 55 ml dimethylformamid og 7 ml triethylamin, 3,5 ml jodbenzoesyrechlorid og 2,9 g dimethylaminopyridin tilsættes, og der omrøres i 2 timer under argongastilførsel ved 80°C badtemperatur. Derpå hældes i isvand, syrnes med 1N saltsyre, og det udfældede produkt suges fra, vaskes med vand og opløses i methylenchlorid. Methylenchloridopløsningen indampes, og resten kromatograferes på silicagel. Ved eluering med methylenchlorid/eddikeester fås 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dionen, som efter omkrystallisation fra acetone/hexan smelter ved 184-185°C.

UV: $\epsilon_{222} = 37.100$.

b) 1 g 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion opløses i 100 ml methylenchlorid, behandles med 700 mg phenyljoddichlorid og bestråles i 10 minutter med langbølget UV-lys. Der arbejdes, som beskrevet i eksempel 1b). Efter kromatografi på silicagel og omkrystallisation fra acetone/hexan fås 9 α -chlor-17 α -jodbenzoyloxy-4-pregnen-3,20-dionen med smeltepunkt 213-214°C (dekomponering).

c) 320 mg 9 α -chlor-17 α -m-jodbenzoyloxy-4-pregnen-3,20-dion opløses i 30 ml acetone, behandles med en opløsning af 140 mg sølvperchlorat i 10 ml vand og opvarmes i 1 time under tilbagesvaling. Efter oparbejdning og kromatografi som beskrevet i eksempel 1c) fås 17 α -m-jodbenzoyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionen, som efter omkrystallisation fra acetone/hexan smelter ved 188-189°C.

Eksempel 3.

333 mg 17 α -m-jodbenzoyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion omrøres i 40 ml 5%ig methanolisk kaliumhydroxidopløsning under argongastilførsel i 2 timer ved stuetemperatur. Efter neutralisation med eddikesyre indampes i vakuum, optages i methylenchlorid, vaskes med vand og inddampes. Efter omkrystallisation fra acetone/hexan fås 210 mg 17 α -hydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 212-213°C.

Eksempel 4.

a) 2 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion omrøres i 75 ml pyridin og 9,75 g dimethylaminopyridin og 7 ml 3-jodbenzoesyrechlorid under argongastilførsel i 23 timer ved 80°C badtemperatur. Efter oparbejdning og kromatografi som beskrevet i eksempel 1a) fås 2,3 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion, som efter omkrystallisation fra acetone/hexan smelter ved 213,5-215°C.

UV: $\epsilon_{222} = 38.000$.

b) 730 mg 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 100 methylenchlorid, behandles med 430 mg phenyljoddichlorid og bestråles under argongastilførsel i 7 minutter med langbølget UV-lys. Efter oparbejdning som beskrevet i eksempel 1b) og omkrystallisation fra acetone/hexan fås 690 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 231-232°C (dekomponering).

UV: $\epsilon_{222} = 36.000$.

c) 200 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 20 ml acetone, 250 mg sølvperchlorat i 6 ml vand tilsættes, og der opvarmes i 16 timer under tilbagesvaling. Efter oparbejdning og omkrystallisation fra acetone/hexan fås 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionen med smeltepunkt 209-210°C.

UV: $\epsilon_{222} = 40.100$.

Eksempel 5.

a) 21-acetoxy-17 α -hydroxy-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion omsættes analogt med det i eksempel 1a) beskrevne til 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 208-210°C).

b) 1,2 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion behandles i 130 ml methylenchlorid med 800 mg jodbenzendichlorid og bestråles under argongastilførsel i 10 minutter med langbølget UV-lys. Efter oparbejdning og krystallisation fås 1,05 g 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 238-240°C (dekomponering).

c) 900 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 100 ml acetone, behandles med 800 mg sølvperchlorat i 8 ml vand og opvarmes i 16 timer under tilbagesvaling. Efter oparbejdning og krystallisation fra methylenchlorid/eddikesyre-ester fås 650 mg 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-16 β -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med smeltepunkt 243-245°C.

Eksempel 6.

1,5 g 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion opvarmes til kogning i 100 ml 5%ig methanolisk kaliumhydroxidopløsning under argongastilførsel i 2 timer under tilbagesvaling. Derpå neutraliseres med eddikesyre, inddampes i vakuum, resten optages i methylenchlorid, vaskes med vand og inddampes. Efter omkrystallisation fra acetone/hexan fås 17 α -21-dihydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med smeltepunkt 224-226°C (dekomponering).

Eksempel 7.

392 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 15 ml methanol og 15 ml methylenchlorid, afkøles til 0°C og behandles med 1,8 ml 2N natriumhydroxidopløsning. Opløsningen omrøres ved 0°C i 30 minutter under argongastilførsel. Derpå neutraliseres med eddikesyre, inddampes i vakuum og oparbejdes. Efter omkrystallisation fra acetone fås 176 mg 9 α -chlor-17 α ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 229°C (dekomponering).

Eksempel 8.

50 mg 9 α -chlor-17 α ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion opvarmes under tilbagesvaling i 10 ml acetone, 10 ml tetrahydrofuran og 1 ml vand med 200 mg sølvperchlorat i 20 timer. Efter oparbejdning og krystallisation fra acetone/hexan fås 17 α ,21-dihydroxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionen med smeltepunkt 225°C (dekomponering).

Eksempel 9.

376 mg 21-acetoxy-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion opvarmes under tilbagesvaling i 10 ml methylenchlorid med 5 g dimethylaminopyridin og 0,56 ml 3-jodbenzoesyrechlorid i 17 timer. Derpå fortyndes med methylenchlorid og vaskes efter hinanden med fortyndet saltsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Efter fjernelse af opløsningsmidlet og kromatografi på silicagel fås 530 mg 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 224,5-226°C.

Eksempel 10.

Af 21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion fås analogt med det i eksempel 1a)-b) beskrevne 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dionen, som smelter ved 243°C under dekomponering.

Eksempel 11.

Af 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion og 9 α -chlor-6 α -fluor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion fås ved alkalisk hydrolyse 6 α -methyl-17 α ,21-dihydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 171-173°C) og 6 α -fluor-17 α ,21-dihydroxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 217-219°C, dekomponering).

Eksempel 12.

a) 1,61 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion omrøres i 10 ml methylenchlorid med 1,96 g dimethylaminopyridin og 3,82 g 3-jodbenzoesyreanhydrid i 5 dage ved stuetemperatur. Efter oparbejdning og kromatografi på silicagel fås 2,18 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyl-

oxy)-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion. Smeltepunkt 217-218°C (acetone/hexan).

b) 632,5 mg 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion bestråles i 50 ml methylenchlorid efter tilsætning af 1 g kaliumacetat og 330 mg phenyljodidchlorid i 5 minutter med ultra-violet lys. Efter oparbejdning og kromatografi fås 570 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion. Smeltepunkt 248-251°C, dekomponering (acetone).

c) 333,5 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzyloxy)-6 α -methyl-4-pregnen-3,20-dion opvarmes i 5 ml eddikesyre med 170 mg sølvnitrat i 15 minutter til 100°C. Der udfældes i iskold natriumchloridopløsning, suges fra, og produktet ekstraheres med methylenchlorid. Efter omkrystallisation fra acetone fås 230 mg 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-6 α -methylpregna-4,9(11)-dien-3,20-dion. Smeltepunkt 246-248°C.

Eksempel 13.

a) 9,4 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion omrøres i 250 ml methylenchlorid med 24,45 g dimethylaminopyridin og 47,8 g 3-jodbenzoesyreanhydrid i 84 timer ved stuetemperatur. Det kromatograferes på silicagel uden oparbejdning. Med toluen/ether elueres 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dionen, og der omkrystalliseres fra acetone/hexan. Smeltepunkt 213,5-215°C. Udbytte: 72,5% af det teoretiske udbytte.

b) 4,932 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion, 500 ml frisk destilleret methylenchlorid, 16 g kaliumacetat pulveriseret og tørret over phosphorpentoxid i vakuum, 2,75 g jodbenzendichlorid (vaskes med CCl₄ og pentan).

I en 500 ml målecylinder med magnetomrøring omrøres methylenchlorid og kaliumacetat i 20 minutter under argontilførsel, phenyljoddichlorid tilsættes, der omrøres 5 minutter, og derpå tilføres til slut jodbenzoatet. Der bestråles med UV-strålingsapparatet af type XX 15 C i 5 minutter. Da der ifølge tyndtlagskromatografisk bestemmelse endnu fandtes et spor af udgangsmateriale, blev der tilsat 250 mg phenyljoddichlorid og endnu en gang bestrålet i 10 minutter. Opløsningen vaskes med 250 ml 5%ig natriumhydrogensulfitopløsning, 250 ml 5%ig

natriumhydrogencarbonatopløsning og med vand, tørres og inddampes. Resten (5,86 g) rives med pentan. Krystalliseret (5,3 g) anvendes direkte til hydrogenchlorid-afspaltningen. Der fås 21-acetoxy-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 231-232°C (dekomponering).

I en parallelopstilling af samme dimension blev der i en 1000 ml målecylinder med en diameter på 85 mm bestrålet med Tauchlampe Hanau TQ 150 fra fa. Quarzlampe GmbH., Hanau.

Udbytte og kvalitet af de opnåede produkter var ens.

Eksempel 14.

5,36 g 21-acetoxy-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoxy)-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 80 ml iseddike ved 100°C, og 2,8 g sølvnitrat tilsættes, og der omrøres i 45 minutter ved en badtemperatur på 100°C. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes 1,7 g kaliumacetat, og eddikesyren afdestilleres på rotationsfordamper. Resten optages i methylenchlorid, vaskes med natriumchloridopløsning, og sølvchloridet frasuges over en G4-fritte. Filtratet vaskes med natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres og inddampes i vakuum. Resten (5,19 g) kromatograferes på silicagel. Der elueres med 1,5 liter methylenchlorid/1,5 liter methylenchlorid/eddikeester 1:1. Efter krystallisation fra eddikeester fås 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoxy)-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

Smeltepunkt 209-210°C.

Eksempel 15.

a) 18,82 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-4-pregnen-3,20-dion omrøres i 100 ml methylenchlorid med 24,45 ml dimethylaminopyridin og 47,8 g 3-jodbenzoesyreanhydrid ved stuetemperatur. Efter 5 timers forløb er alt opløst, og efter 64 timers forløb er omsætningen afsluttet.

Til oparbejdning fortyndes med 2 liter methylenchlorid og der vaskes i rækkefølge med 500 ml vand, 500 ml normal saltsyre, 500 ml vand, 2 gange med 500 ml 5%ig natriumbicarbonatopløsning hver gang, og endnu en gang med 500 ml vand.

Efter tørring over natriumsulfat og inddampning i vakuum fås 33,9 g rå

21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion. Ved omkrystallisation fra acetone fås 26,90 g jodbenzoat.

Smeltepunkt 224-226°C.

Af moderluden kan der ved kromatografi isoleres yderligere jodbenzoatmængder.

b) 4,95 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion bestråles i 500 ml methylenchlorid efter tilsætning af 10 g kaliumacetat og 3,3 g phenyljoddichlorid med Tauchlampe Hanau TQ 150 i 5 minutter og oparbejdes. Der fås 4,9 g 9 α -chlor-21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-4-pregnen-3,20-dion.

Smeltepunkt 256-259°C (dekomponering).

Eksempel 16.

a) 4,7 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion opvarmes under tilbagesvaling i 600 ml methylenchlorid med 11,7 g dimethylaminopyridin og 6,7 ml 3-jodbenzoesyrechlorid i 22 timer. Til oparbejdning fortyndes reaktionsblandingen med methylenchlorid, filtreres, vaskes filtratet med fortyndet saltsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over natriumsulfat og indampes. Resten kromatograferes på silicagel. Med methylenchlorid/eddikeester elueres 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion.

Smeltepunkt 187-188°C, UV: $\epsilon_{221} = 36.000$.

b) 1,9 g 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion opløses i 150 ml methylenchlorid og bestråles i en målecylinder under tilledning af argon og tilsætning af 0,92 g jodbenzendichlorid med et ultraviolet-strålingsapparat (type XX 15 C fra Ultra-Violet Products inc., USA (320-400 nm)) i 7 minutter. Reaktionsopløsningen vaskes derpå med 2%ig natriumsulfitopløsning, 2%ig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Efter kromatografi og krystallisation fra eddikeester fås 21-acetoxy-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dionen. Smeltepunkt 204-205°C (dekomponering), UV: $\epsilon_{222} = 35.200$ (methanol).

Eksempel 17.

200 mg 21-acetoxy-9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion opvarmes under tilbagesvaling i 20 ml acetone og 6 ml vand med 500 mg sølvperchlorat i 1 time. Derpå fjernes opløsningsmidlet i vakuum, resten optages i methylenchlorid og vaskes efter hinanden med natriumchloridopløsning og vand, tørres og inddampes. Resten omkrystalliseres fra acetone/hexan. Der fås således 21-acetoxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion. Smeltepunkt 191,5-194°C.

Eksempel 18.

a) 2,6 g 17 α -hydroxy-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion omrøres i 100 ml pyridin med 8,2 g dimethylaminopyridin og 9,2 ml 3-jodbenzoesyrechlorid i 24 timer ved en badtemperatur på 90°C og under en argongas. Derpå afdestilleres pyridinet i vakuum, resten omrøres i vand og ekstraheres med methylenchlorid. Ekstrakten vaskes med fortyndet saltsyre, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over natriumsulfat, opløsningsmidlet fjernes i vakuum, og resten kromatograferes på silicagel. Efter omkrystallisation fra acetone/hexan fås 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion.

Smeltepunkt 223-225°C.

b) 1,4 g 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 120 ml methylenchlorid, 0,75 g jodbenzendichlorid tilsættes og bestråles med langbølget UV-lys og oparbejdes som beskrevet i eksempel 16. Efter kromatografi og krystallisation fra acetone/hexan fås 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dionen.

Smeltepunkt 233°C (dekomponering).

Eksempel 19.

300 mg 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion opvarmes i 20 ml 5%ig methanolisk kaliumhydroxidopløsning under argon i 2 timer og under tilbagesvaling. Derpå neutraliseres med eddikesyre, inddampes i vakuum, og resten kromatograferes på silicagel. Efter omkrystallisation fra acetone/hexan fås 17 α -hydroxy-D-homopregna-1,4,

9(11)-trien-3,20-dion med smeltepunkt 190-191°C.

UV: $\epsilon_{239} = 15.600$.

Eksempel 20.

a) 1,4 g 17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion omrøres i 50 ml pyridin med 1,4 ml 3-jodbenzoesyrechlorid og 12,5 g dimethylaminopyridin i 21 timer ved 80°C under en argongas. Efter oparbejdning som beskrevet i eksempel 18 og kromatografi på silicagel fås amorft 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion.

UV: $\epsilon_{222} = 35.600$.

b) 172,3 mg 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion opløses i 30 ml methylenchlorid, behandles med 91,2 mg jodbenzendichlorid og bestråles med langbølget UV-lys i 3 minutter. Derpå tilsættes yderligere 91,2 mg jodbenzendichlorid, og der belyses i endnu 3 minutter. Efter oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 og lagkromatografi fås efter omkrystallisation fra acetone/hexan 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dionen, som smelter ved 210°C under dekomponering.

Eksempel 21.

100 mg 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion opvarmes i 12 ml acetone og 2 ml vand med 200 mg sølvperchlorat i 1 time til kogning. Efter oparbejdning som beskrevet i eksempel 17 og omkrystallisation fås 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,9(11)-dien-3,20-dionen.

Smeltepunkt 261-263°C, UV: $\epsilon_{222} = 35.900$.

Eksempel 22.

På tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 16a)-b) omsættes 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion, 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -hydroxy-D-homo-1,4-pregnadien-3,20-dion til 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion, smeltepunkt 198°C (dekomponering) og 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dion, smeltepunkt 209°C (dekomponering).

Eksempel 23.

Af 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion og 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-1,4 dien-3,20-dion fås på tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 17 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,9(11)-dien-3,20-dion (smeltepunkt 213-215°C) og 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (smeltepunkt 229-231°C).

Eksempel 24.

a) 7,5 g 17 α -hydroxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion omrøres i 20 ml methylenchlorid med 5,4 g dimethylaminopyridin og 10,5 g 3-jodbenzoesyreanhydrid i 47 timer ved stuetemperatur. Efter oparbejdning, kromatografi på silicagel og omkrystallisation fra acetone fås 10,1 g 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion.

Smeltepunkt 211-212°C.

b) I en målecylinder anbringes 1950 ml methylenchlorid, 33 g kaliumacetat og 5,05 g phenyljoddichlorid, argon tilledes, og efter tilsætning af 9,5 g 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion bestråles i 15 minutter med langbølget UV-lys. Til oparbejdning vaskes med 5%ig natriumhydrogensulfitopløsning, 5%ig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, methylenchloridopløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Resten rives med hexan og omkrystalliseres fra acetone. Således fås 9,65 g 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion med smeltepunkt 212-215 °C (dekomponering).

c) 6,68 g 9 α -chlor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion opløses i 250 ml tetrahydrofuran, 4,96 g sølvperchloratmonohydrat opløst i 75 ml vand tilsættes, og der opvarmes i 7 timer under tilbagesvaling. Til oparbejdning tilsættes 10 ml pyridin, og tetrahydrofuranet afdestilleres i vakuum. Resten rystes med methylenchlorid og kogsaltopløsning, sølvsaltene filtreres fra, methylenchloridfasen skilles fra, vaskes og inddampes. Efter kromatografi og omkrystallisation fra acetone fås 4,85 g 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,9(11),16-trien-3,20-dion med smeltepunkt 217-218°C.

Eksempel 25.

a) 420 mg 21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregnen-3,20-dion omrøres i 5 ml methylenchlorid med 978 mg dimethylaminopyridin og 1,9 g 3-jodbenzoesyreanhydrid i 7 dage ved stuetemperatur. Efter kromatografi på silicagel og omkrystallisation fra acetone/hexan fås 438 mg 21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 228-229°C.

b) I en målecylinder anbringes 46 ml methylenchlorid, 1,26 g kaliumacetat og 192 mg phenyljoddichlorid, argon tilledes, 410 mg 21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion tilsættes, og der belyses i 5 minutter med en ultra-violetstråler. Efter oparbejdning rives råproduktet med pentan, og efter omkrystallisation fra acetone fås 418 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 233-234°C (dekomponering).

c) 90,2 mg sølvperchloratmonohydrat opløses i 5 ml pyridin, inddampes i vakuum, en opløsning af 137 mg 9 α -chlor-21-acetoxy-6 α -17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion i 10 ml iseddike tilsættes, og der opvarmes i 90 minutter til 100°C. Efter oparbejdning og krystallisation fra acetone/hexan fås 114 mg 21-acetoxy-6 α -fluor-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homopregna-4,9(11)-dien-3,20-dion med smeltepunkt 225-226°C (dekomponering).

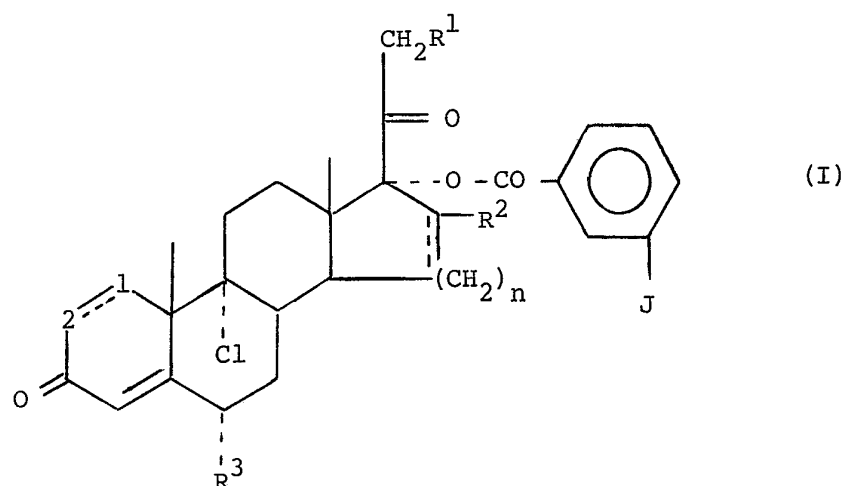
Eksempel 26.

a) 433 mg 21-ethoxyacetyloxy-17 α -hydroxy-D-homo-4-pregn-3,20-dion omrøres i 5 ml methylenchlorid med 978 mg dimethylaminopyridin og 1,91 g 3-jodbenzoesyreanhydrid i 7 dage ved stuetemperatur. Der oparbejdes, kromatograferes på silicagel og omkrystalliseres fra isopropylether. Således fås 21-ethoxyacetyloxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 169-171°C.

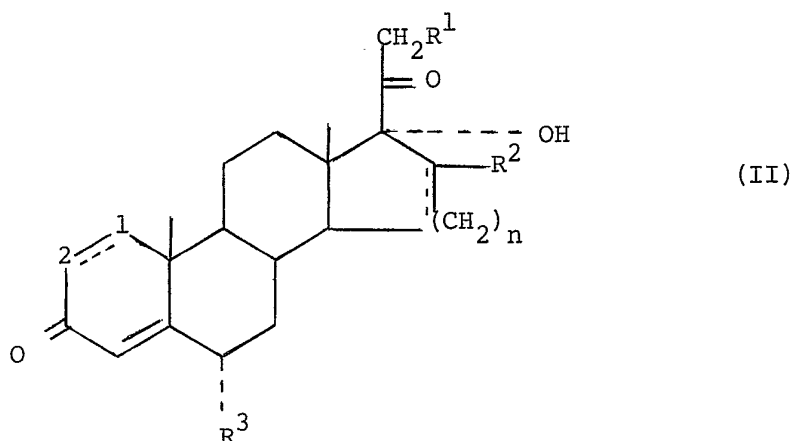
b) 400 mg 21-ethoxyacetyloxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion fotochloreres på tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 24 og oparbejdes. Således fås 380 mg 9 α -chlor-21-ethoxyacetyloxy-17 α -(3-jodbenzoyloxy)-D-homo-4-pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 183-185°C (dekomponering).

P a t e n t k r a v.

Fremgangsmåde til fremstilling af 17 α -(3-jodbenzoyloxy)-9 α -chlor-4-pregnen-3,20-dioner eller deres D-homoanaloge med den almene formel I



hvor n er lig med 1 eller 2, $C_1=C_2$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbelbinding, R^1 betegner hydrogen eller acyloxy med indtil 4 carbonatomer, R^2 betegner hydrogen eller methyl, og R^3 betegner hydrogen, methyl eller fluor, og såfremt $n = 1$, $C_{15}=C_{16}$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbelbinding, og såfremt $n = 2$, $C_{16}=C_{17}$ betegner en CC-enkelt- eller CC-dobbelbinding, kendetegnet ved, at man forestrer 17 α -hydroxy- Δ^4 -3,20-ketopregner eller deres D-homoanaloge med den almene formel II



hvor R^1 betegner hydrogen eller acyloxy med indtil 4 carbonatomer, og n , $C_{15}=C_{16}$ eller $C_{16}=C_{17}$ og $C_1=C_2$, R^2 og R^3 har samme betydning som i formlen I, med

m-jodbenzoesyre eller et halogenid eller anhydrid deraf og bestråler den således opnåede 17 α -m-jodbenzoylester med langbølget UV-lys i nærværelse af jodbenzendichlorid, eventuelt i nærværelse af en basisk puffer.

Fremdragne publikationer:
