

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143758 B

(21) Ansøgning nr. 1230/75

(51) Int.Cl.³ C 07 J 63/00

(22) Indleveringsdag 24. mar. 1975

(24) Løbedag 24. mar. 1975

(41) Alm. tilgængelig 8. apr. 1976

(44) Fremlagt 5. okt. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 7. okt. 1974, 13424/74, CH 2. dec. 1974, 15950/74, CH

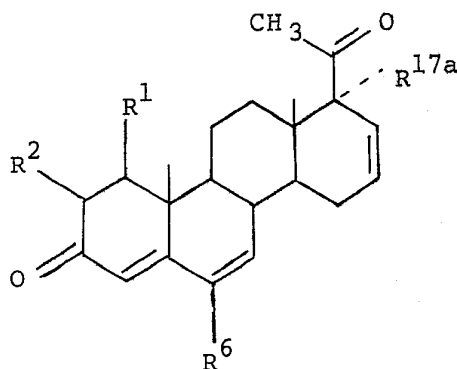
(71) Ansøger F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESellschaft, CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder Leo Alig, CH: Andor Fuerst, CH: Marcel Mueller, CH:
Ulrich Kerb, DE: Rudolf Wiechert, DE.

(74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dioner.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dioner med den almene formel I



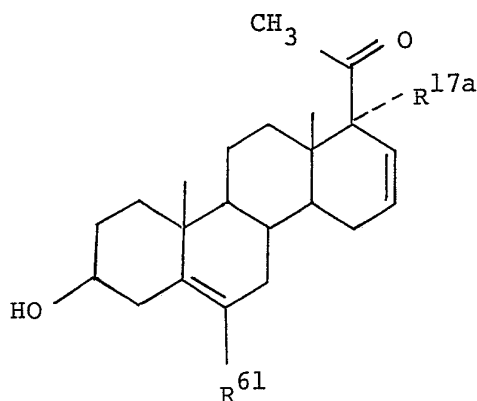
I

hvor R^1 og R^2 betegner hydrogen eller sammen $1\alpha,2\alpha$ -methylen eller en carbon-carbon-binding, R^6 betegner hydrogen, fluor, chlor eller methyl, og R^{17a} betegner hydroxy, acyloxy med 1 - 7 carbonatomer eller alkoxy med 1 - 7 carbonatomer.

En acyloxygruppe kan være afledt af en mættet eller umættet aliphatisk carboxylsyre eller af en cycloaliphatisk, araliphatisk eller aromatisk carboxylsyre med højst 7 carbonatomer. Eksempler på sådanne syrer er myresyre, eddikesyre, pivalinsyre, propionsyre, smørsyre, capronsyre, enanthsyre og benzoesyre. Der foretrækkes især alkanoyloxygrupper. Alkoxygrupper kan være ligekædede eller forgrenede, og de indeholder højst 7 carbonatomer, fortrinsvis 1 - 4 carbonatomer, især methoxy og ethoxy.

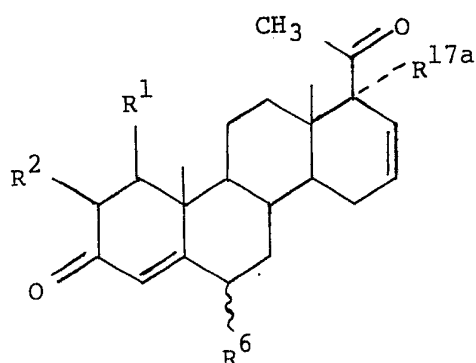
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af D-homosteroider med den almene formel I er ejendommelig ved, at man

a) i en forbindelse med den almene formel II



hvor R^{61} betegner hydrogen eller methyl, og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, oxiderer 3-hydroxy- Δ^5 -grupperingen til en 3-keto- $\Delta^{4,6}$ - eller 3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -gruppering, eller

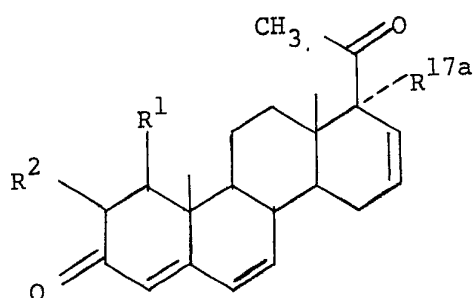
b) dehydrogenerer en forbindelse med den almene formel III



III

hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, i 6,7-stilling eller i 1,2- og 6,7-stilling, såfremt R^1 og R^2 er hydrogen, eller, såfremt R^1 og R^2 er 1 α ,2 α -methylen eller en carbon-carbon-binding, i 6,7-stillingen, eller et 6-dehydroderivat af en forbindelse med formel III, hvor $R^1 = R^2 =$ hydrogen, i 1,2-stillingen, eller

c) fluorerer eller chlorerer en forbindelse med den almene formel IV

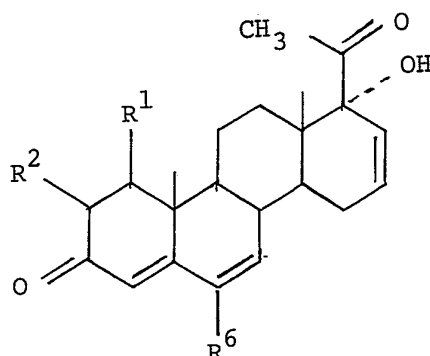


IV

hvor R^1 , R^2 og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, i 6-stillingen, eller

d) acylerer hydroxygruppen i en forbindelse med den almene formel

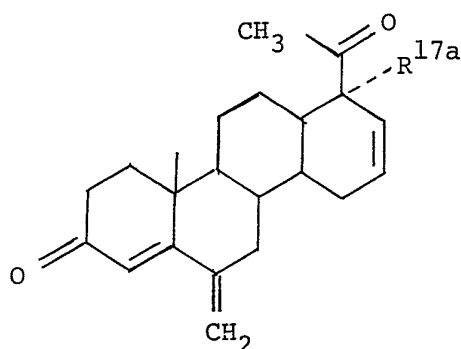
VI



VI

hvor R^1 , R^2 og R^6 har den ovenfor anførte betydning, eller

e) isomeriserer en forbindelse med den almene formel X



X

hvor R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, til dannelse af en 6-methyl- Δ^6 -gruppering.

Oxidationen af en forbindelse med formelen II (fremgangsmådevariant a) kan f.eks. udføres ifølge Oppenauer, f.eks. ved hjælp af aluminiumisopropylat, eller med oxidationsmidler såsom $Br_2/LiBr/Li_2CO_3$ i dimethylformamid. Oxidation efter Oppenauer i nærværelse af benzoquinon fører til dannelse af en 3-keto- $\Delta^{4,6}$ -gruppering. Til oxidation til dannelse af et 3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -steroid kan f.eks. anvendes 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon.

1,2-Dehydrogeneringen af et D-homosteroid med den almene formel III (fremgangsmådevariant b) kan udføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ad mikrobiologisk vej eller ved hjælp af dehydrogeneringsmidler såsom selendioxid, 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon, chloranil, thalliumtriacetat eller blytetraacetat. Egnede mikroorganismer

til 1,2-dehydrogeneringen er f.eks. schizomyceter, især sådanne af arten *Arthrobacter*, f.eks. *Arthrobacter simplex* ATCC 6946, *Bacillus*, f.eks. *Bacillus lentus* ATCC 13805 og *Bacillus sphaericus* ATCC 7055, *Pseudomonas*, f.eks. *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3505, *Flavobacterium*, f.eks. *Flavobacterium flavescens* IFO 3058, *Lactobacillus*, f.eks. *Lactobacillus brevis* IFO 3345 og *Nocardia*, f.eks. *Nocardia opaca* ATCC 4276.

Indføringen af en Δ^6 -dobbelbinding i et D-homosteroid med formlen III kan f.eks. foregå ved hjælp af en substitueret benzoquinon såsom chloranil (jfr. *J.Am.Chem.Soc.* 82, 4293 (1960); 81, 5951 (1959)) eller ved hjælp af 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon eller ved hjælp af mangandioxid (jfr. *J.Am.Chem.Soc.* 75, 5932 (1953)).

Ved hjælp af 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon eller chloranil kan der ud fra et D-homosteroid med formlen III, hvor $R^1 = R^2 = \text{hydrogen}$, direkte fås 1,4,6-tris-dehydroforbindelsen.

Halogeneringen i 6-stillingen (fremgangsmådevariant c) udføres fortrinsvis ved, at et 6,7-mættet D-homosteroid med formlen IV omdannes til en 3-enolester eller 3-enolether, f.eks. 3-enolacetatet, og derefter omsættes med chlor [jfr. *J.Am.Chem.Soc.* 82, 1230 (1960)], med et N-halogenimid [jfr. *J.Am.Chem.Soc.* 82, 1230 (1960); 77, 3827 (1955)] eller perchlorylfluorid [jfr. *J.Am.Chem.Soc.* 81, 5259 (1959); *Chem. and Ind.* 1959, 1317]. Som fluoreringsmidler kan der endvidere anvendes trifluormethylhypofluorit.

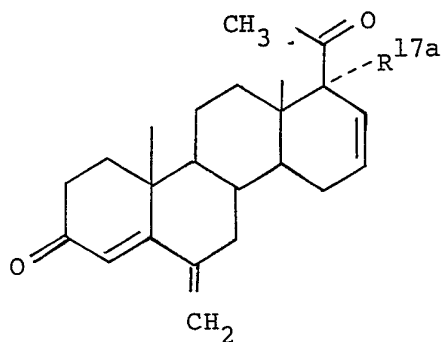
En yderligere mulighed for halogenering i 6-stillingen består i omdannelse af et 4,6-bis-dehydro- eller 1,4,6-tris-dehydro-D-homosteroid med formlen IV til 6 α ,7 α -oxidet (hvilket f.eks. kan foregå ved behandling med persyrer såsom perphthalsyre, m-chlorperbenzoesyre eller p-nitroperbenzoesyre), behandling af 6 α ,7 α -oxidet med dimethylacetamidhydrohalogenid og fraspaltning af vand fra det således vundne 7-hydroxy-6-halogen-steroid under eliminering af 7-hydroxygruppen og indføring af en 6,7-dobbelbinding.

Chloreringen kan endvidere foretages ved hjælp af chromylchlorid i methylenchlorid eller ethere.

En yderligere metode til halogenering i 6-stillingen består i, at 6 α ,7 α -epoxidet behandles med et lithiumhalogenid i iseddike, og det vundne 6 β -chlor,7 α -hydroxysteroid omdannes til en tilsvarende 7 α -alkyl- eller -aryl-sulfonsyreester, og denne ved opvarmning med en base elimineres til dannelse af 6-chlor- Δ^6 -steroidet.

Acyleringen af en 17 α -hydroxygruppe i et D-homosteroid med formlen VI (fremgangsmådevariant d) kan udføres på i og for sig kendt måde ved behandling med et reaktivt syrederivat, f.eks. et acylhalogenid eller -anhydrid i nærværelse af p-N,N-dimethylaminopyridin.

Isomeriseringen af 6-methylen-mellemprodukterne (D-homosteroider med formlen X)



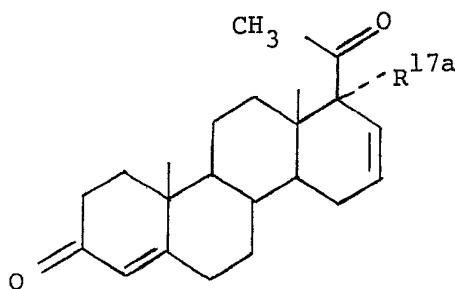
(fremgangsmådevariant e) under dannelse af en 6-methyl- Δ^6 -gruppering kan udføres på i og for sig kendt måde, f.eks. katalytisk. Som isomeriseringskatalysatorer kan f.eks. anvendes metalkatalysatorer, som f.eks. også anvendes ved hydrogeneringer, især palladium i ethanol. Det er hensigtsmæssigt yderligere at tilsætte en hydrogendonator, f.eks. cyclohexen, som aktivator for katalysatoren. Uønskede bireaktioner såsom hydrogenering på grund af hydrogendonatoren kan undgås ved pufning af reaktionsblandingen. Desuden kan 6-methylen-mellemprodukterne på sædvanlig måde ved hjælp af kendte hydrogeneringskatalysatorer hydrogeneres til dannelse af de tilsvarende 6-methylforbindelser.

Eksempler på forbindelser, som falder under den almene formel I, er:

17a-acetox-6-chlor-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-6-fluor-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-6-methyl-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-6-chlor-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion,
 17a-acetox-6-fluor-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion,
 17a-acetox-6-methyl-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion,
 17a-acetox-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion,
 17a-acetox-6-chlor-1,2-methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-6-fluor-1,2-methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion,
 17a-acetox-6-methyl-1,2-methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion og
 17a-acetox-1,2-methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen som udgangsmaterialer anvendte D-homosteroider kan, såfremt deres fremstilling ikke her er beskrevet, fremstilles i analogi med de i eksemplerne anførte metoder.

Forbindelser med formlen X kan fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel V



V

hvor R^{17a} har den ovenfor anførte betydning,

ved omdannelse af denne forbindelse til en 3-enolether, hvorefter

denne på i og for sig kendt måde omsættes til dannelse af et tilsvarende 6-formylderivat, formylgruppen reduceres ved hjælp af natriumborhydrid til en hydroxymethylgruppe, og reaktionsproduktet derefter under spaltning af enoletteren dehydratiseres, hvorved der fås et D-homosteroid med formlen X.

Forbindelserne med formlen I har hormonal virkning, især på det endokrine system, og de er ejendommelige ved selektivitet i virkningen. De kan derfor anvendes som hormonalt virksomme midler, f.eks. som progestativa, og de kan administreres oralt eller parenteralt. Som doseringsretningslinje kan anføres 0,005 mg/kg - 0,15 mg/kg pr. dag.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er lige så aktive som eller mere aktive end de kendte forbindelser chlormadinonacetat, megestrolacetat og cyproteronacetat, hvilket f.eks. kan vises ved undersøgelse af den gestagene virkning på kaniner i et Clauberg-forsøg. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel I.

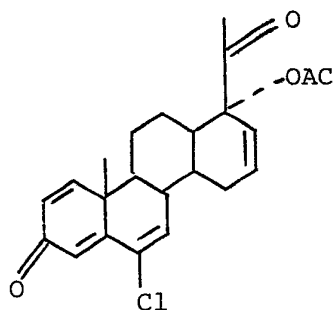
Tabel I

Forbindelse	Dosis peroralt (mg/dag)	McPhail-indeks
17 α -acetoxy-D-homopregna-	0,1	3,1
-4,6,16-trien-3,20-dion	0,03	2,9
	0,01	1,3
17 α -acetoxy-6-chlor-D-homo-	0,1	3,4
-pregna-4,6,16-trien-3,20-dion	0,03	3,2
	0,01	2,6
17 α -acetoxy-6-chlor-pregna-	0,1	2,8
-4,6-dien-3,20-dion	0,03	1,9
(Chlormadinon-acetat)	0,01	1,1

Til yderligere påvisning af forbindelsernes gestagene virkning henvises til nedenstående tabel II. Nogle repræsentative forbindelser med formelen I er undersøgt i en Clauberg-test.

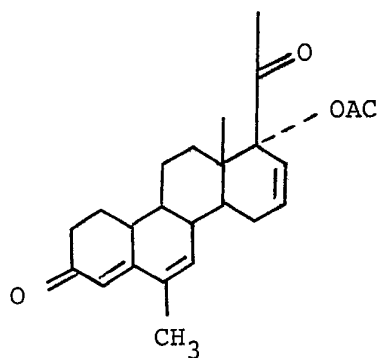
Tabel II

Forbindelse	Dosis (mg)	McPhail	McPhail-sammenligningsforbindelse
-------------	---------------	---------	-----------------------------------



peroralt

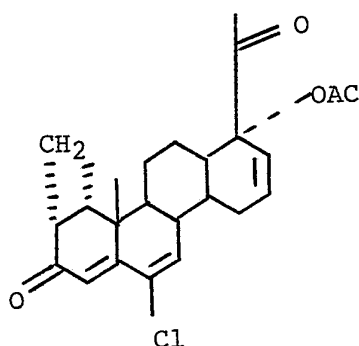
0,03	3,4	2,5	Chlormadinon-
0,01	3,4	1,2	acetat
0,003	2,1	1,0	



peroralt

0,1	2,8	2,6	Megestrol-
0,03	2,6	2,0	acetat
0,01	2,0	1,1	

Tabel II fortsat



0,03	3,2	3,1	Cyproteron- acetat
0,01	2,5	2,2	
0,003	1,3	1,0	

subcutant

På grund af den særlig gode virkning, som udvises af således fremstillede forbindelser, går en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen ud på, at der fremstilles forbindelser med formlen I, hvor R^1 og R^2 er hydrogen, R^6 er chlor, og R^{17a} er alkanoyloxy med 1 - 7 carbonatomer.

Forbindelserne med formlen I kan anvendes som lægemidler, f.eks. i form af farmaceutiske præparater, som indeholder dem i blanding med et til enteral, percutan eller parenteral applikation egnet organisk eller uorganisk inert bærestof.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

500 mg 17a-acetoxy-6 α ,7 α -epoxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion og 1 g dimethylacetamid-hydrochlorid omrøres i 20 ml dimethylsulfoxid i 70 timer ved 40°C. Reaktionsblandingen hældes ud på vand og ekstraheres med CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 -opløsningerne vaskes med vand, tørres og inddampes. Ved chromatografi af remanensen på silicagel fås 17a-acetoxy-6-chlor-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion; smeltepunkt 225 - 226°C; $[\alpha]_D = -183^\circ$ (c = 0,1% i dioxan); UV-spektrum: $\epsilon_{285} = 22300$.

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

3 β ,17 α -dihydroxy-D-homopregna-5,16-dien-20-on oxideres i dimethylformamid i nærværelse af lithiumbromid og lithiumcarbonat ved 75 - 80°C med brom til dannelse af 17 α -hydroxy-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion (smeltepunkt 188 - 189°C). Ved acetylering fås 17 α -acetoxy-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion (smeltepunkt 216 - 218°C), som ved hjælp af p-nitroperbenzoesyre i chloroform fører til dannelse af 17 α -acetoxy-6 α ,7 α -epoxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion. Smeltepunkt 251 - 252°C.

Eksempel 2.

1,1 g 17 α -acetoxy-6 α ,7 α -epoxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion omrøres i 22 ml eddikesyre med 3,3 g lithiumchlorid i 18 timer ved stuetemperatur. Efter isvandsudfældning optages det frafiltrerede bundfald i methylenchlorid og tørres. Efter indampning fås rå 17 α -acetoxy-6 β -chlor-7 α -hydroxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion.

Til 1 g rå 17 α -acetoxy-6 β -chlor-7 α -hydroxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion i 10 ml pyridin sættes 1,1 ml methansulfonsyrechlorid, og blandingen omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Blandingen røres derefter ud i isvand, og det frafiltrerede bundfald optages i methylenchlorid, tørres og inddampes. Der fås rå 17 α -acetoxy-6 β -chlor-7 α -mesyloxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion.

1 g rå 17 α -acetoxy-6 β -chlor-7 α -mesyloxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion omrøres i 20 ml dimethylformamid med 5 g vandfrit natriumacetat i 4 timer ved 100°C. Efter isvandsudfældning optages det frafiltrerede bundfald i methylenchlorid og tørres. Efter indampning chromatogreres remanensen på silicagel. Der fås 17 α -acetoxy-6-chlor-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion. Smeltepunkt 225 - 226°C (acetone-hexan); UV-spektrum: $\epsilon_{285} = 22300$. $[\alpha]_D = -183^\circ$ (c = 0,1% i dioxan).

Eksempel 3.

396 mg 17 α -acetoxy-6-methylen-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion og 80 mg 5% palladium/kul koges under tilbagesvaling i 2 ml cyclohexen og 2 ml benzen i 16 timer under argonatmosfære. Katalysatoren

fracfiltreres, filtratet inddampes, og remanensen chromatograferes på silicagel. Der fås 17a-acetoxy-6-methyl-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion med smeltepunkt 222 - 223°C; UV-spektrum: $\epsilon_{289} = 21800$, $[\alpha]_D = -184^\circ$, ($c = 0,107$ i dioxan).

Udgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måde:

17a-Acetoxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion omsættes i methanol i varmen med pyrrolidin. Der fås 17a-acetoxy-3-pyrrolidino-D-homopregna-3,5,16-trien-20-on, som omsættes med vandig formaldehydopløsning i alkohol og benzen til dannelse af 17a-acetoxy-6-hydroxymethyl-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion, smeltepunkt 224 - 226°C (acetone-hexan).

Ved behandling deraf med saltsyre i dioxan fås 17a-acetoxy-6-methylen-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion med smeltepunkt 211 - 213°C (acetone-hexan); UV-spektrum: $\epsilon_{261} = 10800$, $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 0,1\%$ i dioxan).

Eksempel 4.

620 mg 17a-acetoxy-6-chlor-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion og 30 mg p-toluensulfonsyre lades henstå i 10 ml dioxan og 0,6 ml o-myresyreethylester i 18 timer ved stuetemperatur. Derefter dryppes denne opløsning i løbet af 10 minutter til en suspension af 3,0 g brunsten i 30 ml iseddike og 2,4 ml vand, og der omrøres i 60 minutter ved stuetemperatur under argonatmosfære. Blandingen filtreres, og filtratet oparbejdes med vand og methylenchlorid. Efter chromatografi på silicagel fås 17a-acetoxy-6-chlor-D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dion med smeltepunkt 225 - 226°C (ether); UV-spektrum: $\epsilon_{285} = 22300$. $[\alpha]_D = -183^\circ$ ($c = 0,1\%$ i dioxan).

Udgangsmaterialet kan fremstilles ved, at 17a-acetoxy-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion i ether ved hjælp af eddikesyreanhydrid og perchlorsyre omdannes til 3,17a-diacetoxy-D-homopregna-3,5,16-trien-20-on, og dette derefter omsættes i vandig eddikesyre i nærværelse af kaliumacetat med chlor til dannelse af 17a-acetoxy-6-chlor-D-homopregna-4,16-dien-3,20-dion. Smeltepunkt 199 - 200°C (ether).

Eksempel 5.

Til 2,4 g 17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion i 24 ml methylenchlorid og 48 ml tert.butanol sættes 3 g 80%'s 4-nitroperbenzoesyre, og blandingen lades henstå i 18 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen fortyndes derefter med ether, vaskes med natriumsulfitopløsning, vand, natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres og inddampes. Remanensen chromatograferes på silicagel, og efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 1,1 g 17a-acetoxy-6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion med smeltepunkt 249 - 250,5°C (sønderdeling). UV-spektrum: $\epsilon_{236} = 12100$.

1,6 g 17a-acetoxy-6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion i 32 ml eddikesyre omrøres med 5,4 g lithiumchlorid i 6 timer ved stuetemperatur. Blandingens røres derefter ud i isvand, og bundfaldet frafiltreres, vaskes, optages i methylenchlorid, tørres og inddampes. Remanensen chromatograferes på silicagel, og der fås 1,45 g 6 β -chlor-7 α -hydroxy-17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion. UV-spektrum: $\epsilon_{235} = 10700$.

Til 1,05 g 6 β -chlor-7 α -hydroxy-17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion i 10 ml pyridin sættes 1 ml methansulfonsyrechlorid, og der efteromrøres i 6 1/2 time ved stuetemperatur. Blandingens røres derefter ud i isvand, og bundfaldet frafiltreres, vaskes, optages i methylenchlorid og tørres. Efter inddampning fås 1,1 g rå 6 β -chlor-7 α -mesyloxy-17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion.

1,1 g rå 6 β -chlor-7 α -mesyloxy-17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,16-pregnadien-3,20-dion i 22 ml dimethylformamid omrøres i 5 timer ved 100°C med 5,5 g vandfrit natriumacetat. Blandingens omrøres i isvand, og bundfaldet frafiltreres, vaskes og optages i methylenchlorid. Efter inddampning chromatograferes på silicagel, og efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 590 mg 6-chlor-17a-acetoxy-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion med smeltepunkt 218 - 219°C; UV-spektrum: $\epsilon_{283} = 17400$.

Det som udgangsmateriale anvendte 17a-acetoxyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion kan fremstilles på følgende måde:

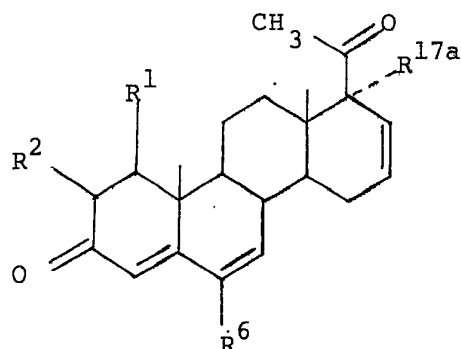
7,6 g 17a-hydroxy-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion i 190 ml absolut dioxan omrøres i 18 timer ved 100°C med 7,6 g 2,3-dichlor-5,6-dicyanobenzoquinon. Udskilt hydroquinon frafiltreres. Der eftervaskes grundigt med ether, og filtratet vaskes med natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Efter inddampning chromatograferes remanensen på silicagel, og efter omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 4,4 g 17a-hydroxy-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion med smeltepunkt 196 - 198°C. UV-spektrum: $\epsilon_{222} = 12500$, $\epsilon_{258} = 9420$ og $\epsilon_{301} = 12800$.

4,1 g trimethylsulfoxoniumiodid i 93 ml dimethylsulfoxid omsættes med 671 mg natriumhydroxid til dannelse af dimethylsulfoxoniummethyllid. Til denne opløsning sættes 3,15 g 17a-hydroxy-D-homo-1,4,6,16-pregnatetraen-3,20-dion, og der efteromrøres i 18 timer ved stuetemperatur. Blandingen røres derefter ud i svagt eddikesurt isvand, og bundfaldet frafiltreres, vaskes og tørres. Der fås 2 g rå 17a-hydroxyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion. En af diisopropylether/acetone omkrystalliseret prøve smelter ved 198,5 - 200,5°C; UV-spektrum: $\epsilon_{283} = 20000$.

3,3 g rå 17a-hydroxyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion i 16,7 ml triethylamin og 10,3 ml eddikesyreanhydrid lades henstå i 18 timer ved 5°C med 1,1 g 4-dimethylaminopyridin. Blandingen røres derefter ud i isvand, og det udfældede bundfald frafiltreres, vaskes og tørres. Efter chromatografi på silicagel og omkrystallisation af diisopropylether/acetone fås 2,4 g 17a-acetoxyl-1 α ,2 α -methylen-D-homo-4,6,16-pregnatrien-3,20-dion med smeltepunkt 216 - 218°C. UV-spektrum: $\epsilon_{282} = 20500$.

Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af D-homopregna-4,6,16-trien-3,20-dioner med den almene formel I

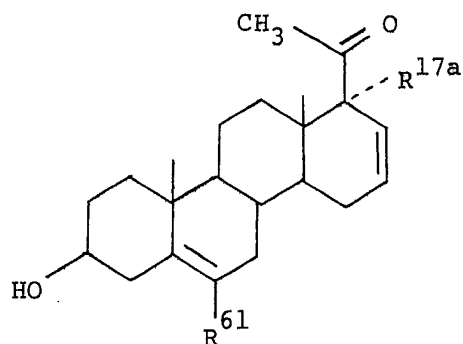


I

hvor R^1 og R^2 betegner hydrogen eller tilsammen 1 α ,2 α -methylen eller en carbon-carbon-binding, R^6 betegner hydrogen, fluor, chlor eller methyl, og R^{17a} betegner hydroxy, acyloxy med 1 - 7 carbonatomer eller alkoxy med 1 - 7 carbonatomer,

k e n d e t e g n e t ved, at man

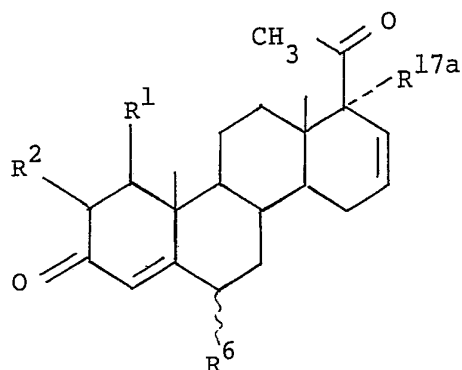
a) i en forbindelse med den almene formel II



II

hvor R^{61} betegner hydrogen eller methyl, og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, oxiderer 3-hydroxy- Δ^5 -grupperingen til en 3-keto- $\Delta^{4,6}$ - eller 3-keto- $\Delta^{1,4,6}$ -gruppering, eller

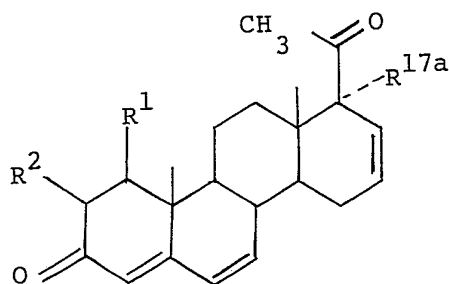
b) dehydrogenerer en forbindelse med den almene formel III



III

hvor R^1 , R^2 , R^6 og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, i 6,7-stilling eller i 1,2- og 6,7-stilling, såfremt R^1 og R^2 er hydrogen, eller, såfremt R^1 og R^2 er $1\alpha,2\alpha$ -methylen eller en carbon-carbon-binding, i 6,7-stillingen, eller et 6-dehydroderivat af en forbindelse med formelen III, hvor $R^1 = R^2 = \text{hydrogen}$, i 1,2-stillingen, eller

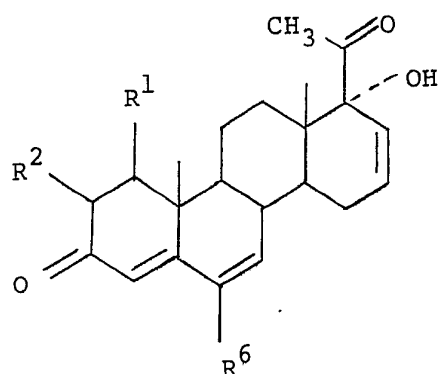
c) fluorerer eller chlorerer en forbindelse med den almene formel IV



IV

hvor R^1 , R^2 og R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, i 6-stillingen, eller

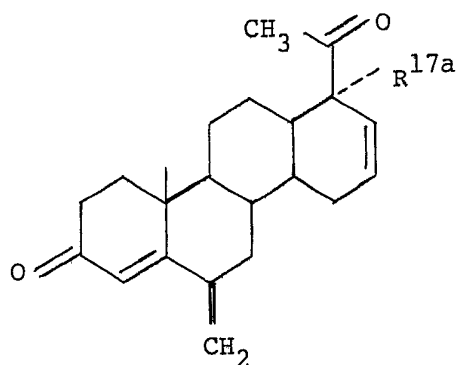
d) acylerer hydroxygruppen i en forbindelse med den almene formel VI



VI

hvor R^1 , R^2 og R^6 har den ovenfor anførte betydning, eller

e) isomeriserer en forbindelse med den almene formel X



X

hvor R^{17a} har den ovenfor anførte betydning, under dannelse af en 6-methyl- Δ^6 -gruppering.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 er hydrogen, R^6 er chlor,
og R^{17a} er alkanoyloxy med 1 - 7 carbonatomer.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 5046/74 (patent nr. 136776).