



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0223/92

(51) Int.Cl.5

C 07 J 41/00

(22) Indleveringsdag: 21 feb 1992

(24) Løbedag: 27 apr 1984

(41) Alm. tilgængelig: 21 feb 1992

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 13 sep 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2122/84

(30) Prioritet: 29 apr 1983 EP 83200617

(73) Patenthaver: *Roussel-Uclaf; 35, Boulevard des Invalides; F-75007 Paris, FR

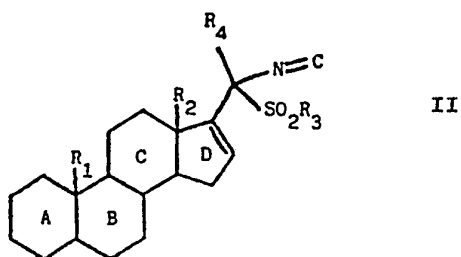
(72) Opfinder: Albert Matheus Van *Leusen; NL, Adriaan Marinus Van *Leusen; NL

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) 20-Isocyano-20-sulfonyl-delta¹⁶-steroider og fremgangsmåde til fremstilling heraf(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

223-92

20-Isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider med formlen

hvor R_1 er hydrogen eller alkyl eller ikke er til stede i tilfælde af en dobbeltbinding mellem C_{10} og C_1 , C_5 eller C_9 , R_2 er hydrogen eller alkyl, R_3 er alkyl eller dialkylamino, eller en aminogruppe, der danner en heterocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og som eventuelt indeholder et oxygenatom, eller en arylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogrupeer, R_4 er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, som eventuelt

fortsættes

er substitueret med ét eller flere halogenatomer, med alkoxy eller phenylalkoxy eller med en cycloalkyl-gruppe med 3-8 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogrupper, og ringene A, B, C og D eventuelt indeholder én eller flere dobbeltbindinger, og eventuelt er substituerede, er værdifulde mellemprodukter, som fremstilles ved omsætning af et tilsvarende 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-steroid med et alkyleringsmiddel QR_4 , hvori Q er en gruppe eller et atom, som let fortrænges af en nucleofil.

En fremgangsmåde til fremstilling af til forbindelser II svarende 20-keto- Δ^{16} -steroider, der også udgør værdifulde mellemprodukter, består i, at man hydrolyserer en forbindelse II.

Opfindelsen angår hidtil ukendte 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider med den i krav 1 angivne almene formel II og en fremgangsmåde til fremstilling heraf. Denne fremgangsmåde repræsenterer en del af en ny måde
5 til i steroider at indføre en 17-sidekæde indeholdende en 20-ketogruppe under samtidig dannelse af en umættet binding mellem C_{16} og C_{17} ved omsætning af 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-steroider med et alkyleringsmiddel til
10 dannelsen af de omhandlede 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider, som kan hydrolyseres til dannelsen af de ønskede 2-keto- Δ^{16} -steroider.

Fremstillingen af 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-steroider er beskrevet i den samtidig hermed indleverede danske ansøgning nr. 2121/84 med benævnelsen "17-(Iso-
15 cyano-sulfonylmethylen)-steroider og 17-(formamido-sulfonylmethylen)-steroider, samt fremgangsmåder til deres fremstilling".

Megen opmærksomhed er i de senere år blevet rettet mod nye, billige råmaterialer til syntese af
20 farmakologisk aktive steroider. Derfor har man i udstrakt grad undersøgt nedbrydningen af de i rigelige mængder forekommende, fra sojabønner afledte steroler sitosterol og campesterol ved mikrobiologiske fremgangsmåder til 17-oxo-steroider. Som resultat heraf er 17-
25 oxo-steroider nu let tilgængelige til lave priser, hvilket gør disse forbindelser til ideelle udgangsmaterialer til syntese af farmakologisk aktive steroider.

Som følge af den omstændighed, at næsten alle farmakologisk aktive steroider har en 17-sidekæde,
30 er der et klart behov for kemiske synteser, ved hvilke der indføres 17-sidekæder i steroider, idet man går ud fra 17-oxo-steroider.

I den ovennævnte samtidig hermed indleverede ansøgning er der beskrevet en fremgangsmåde til indfø-
35 ring af en 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-gruppe i et 17-oxo-steroid. Den foreliggende opfindelse angår kort beskrevet fremgangsmåder, ved hvilken de således fremstillede forbindelser omdannes til steroider med en

17-sidekæde og indeholdende en 20-ketogruppe, hvorved der samtidig indføres en umættet binding mellem C_{16} og C_{17} . Disse 20-keto- Δ^{16} -steroider kan anvendes til fremstilling af farmaceutisk aktive forbindelser, navnlig
 5 progesteron-steroider, ved i teknikken kendte fremgangsmåder. F.eks. kan disse 20-keto- Δ^{16} -steroider om-
 dannes til progesteron-steroider ved en af følgende fremgangsmåder:

a) hydrogenering ved hjælp af blandingen

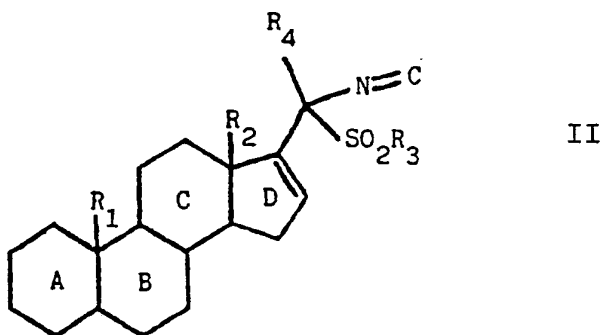
10 $H_2PtCl_6/NaBH_4/EtOH$ ifølge Bull Chem. Soc. Japan 1965, vol. 38, side 500;

b) epoxydation med H_2O_2 i basisk medium efterfulgt af reduktion af epoxidet, f.eks. med chromacetat eller tri-n-butyl-tinhydrid eller palladium på calcium-
 15 carbonat, ifølge J. Am. Chem. Soc. 1955, vol. 77, side 2229. Disse fremgangsmåder er fuldstændig klassiske.

De omhandlede 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider har den almene formel II

20

25



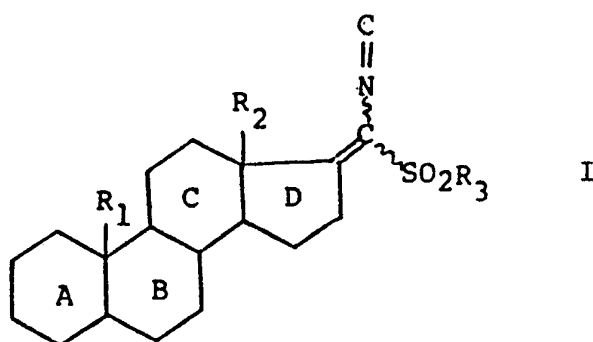
hvor R_1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis en methylgruppe,
 30 eller ikke er til stede i tilfælde af en dobbeltbinding mellem C_{10} og C_1 , C_5 eller C_9 , R_2 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis en methylgruppe, R_3 betegner en alkyl- eller dialkylaminogruppe, eller en dialkylaminogruppe, hvori
 35 alkylgrupperne sammen med nitrogenatomet danner en heterocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og hvori et af ringatomerne kan være erstattet af et oxygenatom, eller en arylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere

halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogrupper, R_4 er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, med alkoxy eller phenylalkoxy eller med en cycloalkylgruppe med 3-8 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogrupper, og ringene A, B, C og D eventuelt indeholder én eller flere dobbeltbindinger, og eventuelt er substituerede med én eller flere hydroxygrupper, C_{1-4} -alkylaminogrupper, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)aminogrupper, dialkylaminogrupper, hvori alkylgrupperne sammen med nitrogenatomet danner en heterocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og hvori et af ringatomerne kan være erstattet af et oxygenatom, oxygenatomer, halogenatomer eller alkyl-, alkylen-, alkoxy-, alkoxyalkoxy- eller tetrahydropyranyloxygrupper, og/eller eventuelt er disubstituerede med én eller flere epoxygrupper, methylengrupper, alkylendioxy-, alkylendithio- eller alkylenoxythiogru-

pper. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroiderne med ovenstående formel II er ejendommelig ved, at man omsætter et 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-steroid med den almene formel I

25

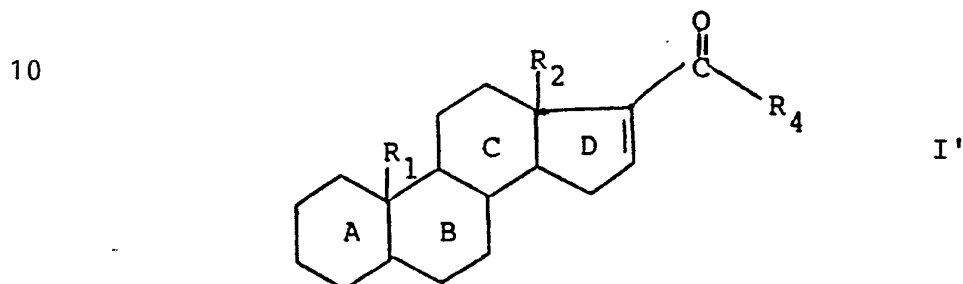
30



hvori R_1 , R_2 og R_3 og ringene A, B, C og D har de ovenfor definerede betydninger, og som eventuelt kan indeholde beskyttelsesgrupper, under basiske betingelser med et alkyleringsmiddel QR_4 , hvori R_4 har de ovenfor definerede betydninger, og Q er en gruppe eller et atom, som let fortrænges af en nucleofil.

Der kan benyttes en række hensigtsmæssige udførelsesformer for denne fremgangsmåde ifølge opfindelsen som angivet i krav 3-8.

De ovennævnte 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider er mellemprodukter ved fremstillingen af de ovennævnte 20-keto- Δ^{16} -steroider. Disse 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider kan hydrolyseres til de tilsvarende 20-keto- Δ^{16} -steroider med den almene formel I'



15 hvori R_1 , R_2 , R_4 og ringene A, B, C og D har de ovennævnte betydninger.

Når R_3 betegner en alkylgruppe, er egnede alkylgrupper lige eller forgrenede alkylgrupper med 1 til 10 carbonatomer.

20 Når R_3 betegner en dialkylaminogruppe, er egnede dialkylaminogru-
pper dialkylaminogru-
pper, hvori
alkylgrupperne er ens eller forskellige og indeholder
1 til 8 carbonatomer, fortrinsvis 1 til 4 carbonatomer.
Foretrukne dialkylaminogru-
pper er dimethylamino og di-
ethylamino. Når R_3 betegner en dialkylaminogruppe, hvori
25 alkylgrupperne sammen med nitrogenatomet danner en hete-
rocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og hvori et af
ringcarbonatomerne kan være erstattet af et oxygenatom, er der
fortrinsvis tale om pyrrolidino og morpholino.

30 Når R_3 betegner en arylgruppe, er egnede grupper
phenyl- og naphthylgrupper, som eventuelt er
substituerede med et halogenatom, én eller flere alkyl-
grupper eller en alkoxygruppe, fortrinsvis en phenyl-,
p-methoxyphenyl- eller p-methylphenylgruppe.

35 Når ringene A, B, C og D indeholder én eller
flere dobbeltbindinger, foreligger disse dobbeltbin-
dinger fortrinsvis mellem C_1 og C_2 , C_3 og C_4 , C_4 og C_5 ,
 C_5 og C_6 , C_6 og C_7 , C_9 og C_{10} , C_9 og C_{11} og/eller C_{11}

og C_{12} . Mere foretrukket foreligger dobbeltbindingen mellem C_4 og C_5 og/eller C_9 og C_{11} .

Når der foreligger to eller flere dobbeltbindinger, foretrækkes navnlig følgende systemer: C_3-C_4 og
 5 C_5-C_6 , C_4-C_5 og C_6-C_7 , C_1-C_2 og C_4-C_5 , C_1-C_2 , C_3-C_4
 og C_5-C_{10} og C_1-C_2 , C_4-C_5 og C_6-C_7 . Fortrinsvis er
 der også en dobbeltbinding mellem C_9 og C_{11} .

Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 en hydroxygruppe, er egnede grupper 3-, 9-, 11-, 12-
 10 eller 14-hydroxygrupper, fortrinsvis en 3- eller 9-hydroxygruppe.

Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 en alkylamino- eller dialkylaminogruppe, eller med en
 dialkylaminogruppe, hvori alkylgrupperne sammen med ni-
 15 trogenatomet danner en heterocyclisk ring med op til
 8 ringatomer, og hvori et af ringcarbonatomerne kan være er-
 stattet af et oxygenatom, sidder en sådan aminogruppe
 fortrinsvis i 3-stillingen. I en sådan 3-dialkylamino-
 gruppe kan alkylgrupperne være ens eller forskellige.
 20 Særlig foretrukket er dimethylamino, diethylamino, pyr-
 roolidino og morpholino.

Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 et oxygenatom, er dette oxygenatom fortrinsvis til
 stede ved C_3 , C_{11} eller C_{12} .

25 Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 et halogenatom, er egnede halogenatomer 6-, 9- eller 11-
 fluor-, -chlor- eller -bromatomer, fortrinsvis 6- eller
 9-fluor- eller -chloratomer.

Når ringene A, B, C og D er substitueret med en
 30 alkylgruppe, er egnede alkylgrupper 1-, 2-, 6-, 7-
 eller 16-methylgrupper, fortrinsvis 1-, 6- og 16-methyl.

Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 en alkoxygruppe, er egnede alkoxygrupper 3-, 9-, 11-
 eller 12-alkoxygrupper, som indeholder 1 til 4 carbon-
 35 atomer, fortrinsvis 3-, 9- eller 11-methoxy- eller
 -ethoxygrupper.

Når ringene A, B, C og D er substitueret med
 en alkoxyalkoxygruppe, er egnede grupper 3- eller 11-

methoxymethoxy eller -methoxyethoxy, ligesom 3- eller 11-tetrahydropyranyloxy er egnet.

Når ringene A, B, C og D er disubstitueret, er egende substituenten epoxygrupper ved C_1 og C_2 eller
 5 C_9 og C_{11} eller en methylengruppe knyttet til C_1 og C_2 eller en 3,3-alkylendioxy-, en 3,3-alkylendithio- eller en 3,3-alkylenoxythiogruppe. Alkylengruppen indeholder fortrinsvis 2 eller 3 carbonatomer.

Opfindelsen angår især forbindelser og fremstil-
 10 ling af forbindelser, hvori R_1 og R_2 betegner methyl, og som er substitueret med halogen, navnlig fluor, eller hydroxy ved C_9 og en hydroxy- eller ketogruppe ved C_{11} , eller indeholder en dobbeltbinding eller epoxygruppe mellem C_9 og C_{11} , der ved kendte fremgangsmåder kan om-
 15 dannes til de ovennævnte grupper, og som indeholder en ketogruppe ved C_3 og dobbeltbindinger mellem C_1 og C_2 og/eller C_4 og C_5 , eller indeholder funktionelle grupper, der kan omdannes til ovennævnte ketogruppe og dobbeltbindinger. Funktionelle grupper, der kan om-
 20 dannes til 3-ketogruppen med Δ^4 eller $\Delta^{1,4}$ -bindinger, er for eksempel cycliske ketal eller thioketal og 3-hydroxy.

De alkyleringsmidler QR_4 , som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er de alkyleringsmidler,
 25 hvori R_4 betegner en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, med alkoxy- eller phenylalkoxy eller med en cycloalkylgruppe med 3 til 8 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét
 30 eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogrupper. R_4 er fortrinsvis methyl, halogenmethyl, navnlig chlor-, brom- og iodmethyl, methoxymethyl og benzyloxymethyl. Gruppen Q kan være en vilkårlig gruppe, der let fortrænges af en nucleofil. Egnede grupper er brom, chlor, iod, sulfat, kva-
 35 ternært ammonium og sulfonat.

Alkyleringsmidlet er fortrinsvis et methyleringsmiddel, navnlig et methylhalogenid, såsom methyliodid. Andre foretrukne alkyleringsmidler er substituerede methylhalogenider, hvori substituenten er et halogenid,

såsom brom, chlor og iod, eller en alkoxygruppe, såsom methoxy eller benzyloxy.

Omsætningen af 17-(isocyano-sulfonylmethylen)-steroidet med alkyleringsmidlet udføres under basiske
5 betingelser.

Omsætningen udføres sædvanligvis med et stærkt alkalisk middel i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i en inert gasatmosfære. Eksempler på anvendelige stærke alkaliske midler er alkalimetalkoholater,
10 ter, såsom alkalimetalt-butylater og alkalimetalethanolater, alkalimetahydrider, alkalimetalaminer, alkalimetalkyler og alkalimetalaryler, hvori alkali-metallet almindeligvis er lithium, natrium eller kalium. Der anvendes fortrinsvis kalium-t-butoxid.

15 Omsætningen udføres fortrinsvis ved lavere temperatur, f.eks. mellem -20 og -80°C , fortrinsvis mellem -30 og -60°C , også afhængigt af det anvendte opløsningsmiddel.

Omsætningen udføres endvidere fortrinsvis i
20 et polært organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan, hexamethylphosphortriamid, dioxan, benzen, toluen eller blandinger heraf. Tetrahydrofuran foretrækkes.

Den inerte gasatmosfære er fortrinsvis en nitrogen- eller en argonatmosfære.
25

Omsætningen kan også udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, hvortil der sættes en base. Egnede organiske opløsningsmidler er methylenchlorid, chloroform, 1,2-dichlorethan, benzen, toluen, chlorbenzen,
30 dioxan, bis-(2-methoxyethyl)-ether, 1,2-dimethylethan, tetrahydrofuran eller blandinger heraf. Da alkyleringstrinnet (fremgangsmåden ifølge opfindelsen) og det efterfølgende hydrolysetrin kan udføres i en én-beholder-reaktion, anvendes der fortrinsvis et opløsningsmiddel, hvori også hydrolysen kan udføres. Egnede baser, som
35 kan anvendes, er metalhydroxider og kvaternære ammonium- og fosphoniumhydroxider, fortrinsvis alkalihydroxider, f.eks. kaliumhydroxid, og kvaternære ammoniumhydroxider, f.eks. triethylbenzylammoniumhydroxid. Der kan også

anvendes alkalialkoholater, f.eks. kalium-butoxid.

Reaktionen kan udføres ved en temperatur mellem 0° og 100°C , fortrinsvis mellem 0° og 30°C . Undertiden kan det være nødvendigt at sætte en katalysator til
5 reaktionsblandingen i form af et kvaternært ammonium- eller phosphoniumsalt, f.eks. trimethylbenzylammoniumhalogenid, triethylbenzylammoniumhalogenid, tetrabutylammoniumhalogenid og alkyltriarylphosphoniumhalogenid. Der kan også anvendes kroneethere, såsom 15-krone-5
10 eller 18-krone-6.

Reaktionen kan endvidere også udføres under anvendelse af faseoverføringsbetingelser, dvs. et to-fase-system af et organisk lag og et vandigt lag, hvortil der er sat en faseoverføringskatalysator.

15 Med hensyn til en generel oversigt over faseoverføringsreaktioner henvises der til E.V. Dehmlov og S.S. Dehmlov, Phase Transfer Catalysis, Weinheim Chemie, 1980.

Egnede organiske opløsningsmidler til det or-
20 ganiske lag er methylenchlorid, chloroform, 1,2-dichlorethan, benzen, toluen, chlorbenzen og dichlorbenzen. Generelt kan der anvendes alle de organiske opløsningsmidler, som ikke er blandbare med vand, og hvori de relevante forbindelser er opløselige.

25 Egnede vandige lag er opløsninger af alkalimetallhydroxider i vand, f.eks. 5-50% opløsning af lithiumhydroxid, natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. Egnede faseoverføringskatalysatorer er kvaternære ammonium- og phosphoniumsalte og krone-ethere, f.eks. benzyltrialkyl-
30 ammoniumhalogenid, tetraalkylammoniumhalogenider, alkyltriarylphosphoniumhalogenider, 15-krone-5 og 18-krone-6.

Hydrolysen af de omhandlede 20-isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider til 20-keto- Δ^{16} -steroiderne kan udføres i et organisk opløsningsmiddel, idet der anvendes en sur
35 vandig opløsning. Egnede organiske opløsningsmidler er f.eks. diethylether, methanol og tetrahydrofuran. Egnede syrer er fortyndede stærke syrer, såsom hydrogenchlorid, svovlsyre og phosphorsyre. Der kan også anven-

des eddikesyre og myresyre.

Det skal bemærkes, at undertiden hydrolyseres ikke kun 20-isocyano-20-sulfonylgruppen, men også andre grupper knyttet til steroidskelettet. Disse 5 grupper kan have fungeret som beskyttelsesgrupper ved de forudgående reaktioner.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler. I eksemplerne betegner THF og DME henholdsvis tetrahydrofuran og dimethoxy- 10 ethan. Den specifikke drejning for forbindelserne målt under anvendelse af lys af natriums D-linie.

Eksempel la

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenyl- 15 sulfonylpregna-3,5,16-trien.

Til en opløsning af 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)androsta-3,5-dien (954 mg, 2 mmol) i benzen (40 ml) sættes der methyliodid (0,3 ml, 4,8 mmol), benzyltriethylammoniumchlorid (40 mg) og 20 50% vandig NaOH-opløsning (20 ml). Blandingen omrørtes kraftigt i 1 time ved 80°C. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med saltopløsning og tørredes. Efter afdampning af opløsningsmidlet opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (910 mg, 93%), smp. 170- 25 195°C. IR (nujol) 2180 (N=C), 1665, 1640, 1625, 1610 (C=C + Ar), 1345, 1170 (SO₂) cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,7-2,8 (m), 1,0 (s), 2,0 (2 x s), 2,49 (s), 3,60 (s, 3H), 5,0-5,4 (m, 2H), 6,20 (m, 1H), 7,32, 7,50, 7,82, 7,98 (ABq, 4H).

30

Eksempel lb

Fremstilling af prena-4,16-dien-3,20-dion.

Den i eksempel la fremstillede forbindelse (246 mg, 0,5 mmol) opløstes i diethylether (50 ml).

Efter tilsætning af 15% vandig HCl-opløsning (20 ml) omrørtes blandingen kraftigt ved stuetemperatur. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes med saltopløsning, vaskedes med mættet NaHCO_3 -opløsning og tørredes

- 5 (Na_2SO_4) . Efter inddampning opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (130 mg, 70%). Smeltepunkt (efter chromatografering og sublimering) 180°C . $[\alpha]^{20} +168^\circ$ (c 1,0, CHCl_3) (Litt. A. Wettstein, Helv. Chim. Act. 27, 1803 (1944), smp. $186-188^\circ\text{C}$, $[\alpha]^{20} +154^\circ$ (EtOH).

10

Eksempel 2

Fremstilling af 3-methoxy-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen-2-on.

- 3-Methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonyl-
15 methylen)-estra-1,3,5(10)-trien (231 mg, 0,5 mmol) opløstes i DME (3 ml). Opløsningen afkøledes til -40°C under en nitrogenatmosfære. Efter tilsætning af kalium-t-butoxid (100 mg, 0,8 mmol) tilsattes der efter 10 minutters forløb methyliodid (142 mg, 0,6 mmol).
20 Temperaturen hævedes langsomt til $+10^\circ\text{C}$ (2 timer). Reaktionsblandingen sættes til en blanding af diethyl-ether (30 ml) og koncentreret vandig hydrogenchlorid-opløsning (2 ml), efterfulgt af kraftig rystning. Efter filtrering af det organiske lag gennem aluminiumoxid
25 (aktivitet II-III) og afdampning af opløsningsmidlet opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (150 mg, 97%, smp. 180°C). Ved omkrystallisation af ethylacetat opnåedes den i overskriften anførte forbindelse med et smeltepunkt på 187°C . $[\alpha]^{22} +122^\circ$.

30

Eksempel 3

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-benzyloxy-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen.

- 3-Methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonyl-
35 methylen)-estra-1,3,5(10)-trien (230 mg, 0,5 mmol) opløstes i DME (3 ml). Opløsningen afkøledes under en nitrogenatmosfære til -40°C . Der tilsattes kalium-t-butoxid (100 mg) efterfulgt efter 10 minutters forløb

af chlormethylbenzylether (100 g, 0,64 mmol). Temperaturen hævedes langsomt (2,5 timer) til +10°C. Reaktionsblandingen hældtes ud i en mættet opløsning af NaHCO₃, hvorefter der ekstraheredes med methylenchlorid.

5 Det organiske lag tørredes og inddampedes. Remanensen opløstes i methylenchlorid og filtreredes gennem aluminiumoxid (aktivitet II-III). Ved afdampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation af methanol opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (105 mg,
10 36%), smp. 153°C (dec.).

IR (Nujol): 2190 (N=C), 1620, 1605, 1585 (Ar + C=C), 1330, 1155 (SO₂) cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,75 (s, 3H), 1,1-3,1 (m), 2,38 (s), 3,7 (s, 3H), 3,99 (s, 0,7H), 4,02 (s, 1,3H), 4,53 (s, 2H), 6,25-6,75 (m, 3H), 6,9-
15 7,4 (m, 8H), 7,64, 7,79 (1/2 ABq, 2H).

Analyse C₃₆H₃₉NO₄S (581,78), beregnet C 74,32, H 6,76, N 2,41, S 5,51; fundet C 73,8, H 6,8, N 2,3, S 5,4.

Den samme omsætning udførtes på den i eksempel 1a beskrevne måde, dog ved stueteperatur. Udbytte
20 efter omkrystallisation af methanol: 50%.

Den i overskriften anførte forbindelse kan hydrolyseres på den i eksempel 1b beskrevne måde til 3-methoxy-21-benzyloxypregna-1,3,5(10),16-tetraen-2-on.

25 Eksempel 4

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-t-butylsulfonylpregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse opnåedes i et lavt udbytte efter den i eksempel 1a beskrevne
30 fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-t-butylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien.

Eksempel 5

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-methylsulfonylpregna-3,5,16-trien.
35

Den i overskriften anførte forbindelse opnåedes efter den i eksempel 1a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-methylsulfonyl-

12

methylen)-androsta-3,5-dien (200 mg). Udbytte 210 mg.

IR (Nujol) 2180 (N=C), 1660, 1640 (C=C), 1330, 1160

(SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,7-2,7 (m), 1,0 (s), 1,10 (s), 1,97 (s), 2,00 (s), 3,02 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,0-5,4

5 (m, 2H), 6,1-6,3 (m), 6,4-6,6 (m).

Ved hydrolyse af den i overskriften anførte forbindelse opnåedes pregna-4,16-dien-3,20-dion (35%).

Eksempel 6

10 Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-n-decylsulfonylpregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 1a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-20-n-decyl-

15 sulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (527 mg). IR (ren) 2160 (N=C), 1655, 1630 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,6-3,5 (m), 1,0 (s), 1,11 (s), 1,3 (s, br), 1,98 (s, br), 3,56 (s, 3H), 5,0-5,3 (m, 2H), 6,05-6,25 (m), 6,3-6,5 (m).

Ved hydrolyse af den i overskriften anførte forbindelse 20 opnåedes pregna-4,16-dien-3,20-dion (45%).

Eksempel 7

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methoxyphenylsulfonylpregna-3,5,16-trien.

25 Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 1a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-20-p-methoxyphenylsulfonylmethylen)androsta-3,5-dien, men dog anvendte toluen i stedet for benzen. Udbytte: 92%. Smp.

30 160-180°C (dec.). IR (nujol) 2160 (N=C), 1660, 1635, 1600, 1585 (C=C), 1335, 1150 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,74-2,77 (m), 0,94 (s), 1,92 (s), 3,55 (s, 3H), 3,88, (8s, 3H), 5,04-5,35 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,95, 7,09, 7,78, 7,93 (ABq, 4H).

35 Ved hydrolyse af den i overskriften anførte forbindelse opnåedes pregna-4,16-dien-3,20-dion (57%).

Eksempel 8a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-benzyloxy-pregna-3,5,16-dien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 1a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (954 mg, 2 mmol) og chlormethylbenzylether (470 mg, 3 mmol). Det opnåede produkt rensedes ved filtrering gennem aluminiumoxid (aktivitet II-III). Ved omkrystallisation af methanol ved -20°C opnåedes 645 mg (54%) af den i overskriften anførte forbindelse, smp. $90-115^{\circ}\text{C}$ (dec.). IR (Nujol) 2150 (N=C), 1650, 1625, 1590 (C=C), 1325, 1140 (SO_2), 1090 (C-O-C). NMR (CDCl_3) δ 0,67-2,77 (m), 0,76 (s), 0,98 (s), 2,37 (s), 3,53 (s, 3H), 3,77, 3,94, 4,02, 4,19 (q, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,03-5,30 (m, 2H), 6,29-6,47 (m, 1H), 6,98-7,47 (m, 7H), 7,76, 7,83 (1/2AB, 2H).

Eksempel 8b

Fremstilling af 21-benzyloxy-pregna-4,16-dien-3,20-dion.

Den i eksempel 8a fremstillede forbindelse (448 mg) hydrolyseredes i methylenchlorid (15 ml) og diethylether (45 ml) ved 0°C i 1/2 time. Udbytte: 210 mg indeholdende 75% af den i overskriften anførte forbindelse. IR (Nujol) 1670 (C=O), 1620, 1590 (C=C), 1110 (C-O-C). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,70-2,90 (m), 0,97 (s), 1,22 (s), 4,33 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,62-6,82 (m, 1H), 7,19 (s, 5H).

30

Eksempel 9a

Fremstilling af 20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-pregna-1,4,16-trien-3-on.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 1a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-1,4-dien-3-on (462 mg, 1 mmol). Udbytte 450 mg (95%), smp. $160-175^{\circ}\text{C}$ (dec.). IR (Nujol)

14

2140 (N=C), 1660 (C=O), 1620, 1595 (C=C), 1325, 1150
 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,70-3,27 (m), 0,92 (s), 1,01
 (s), 1,23 (s), 1,91 (s), 2,42 (s), 6,05, 6,08, 6,26,
 6,29 (2 x d, 2H), 6,92, 7,09 (d, 1H), 7,28, 7,40, 7,73
 5 7,86 (AB, 4H).

Eksempel 9b

Fremstilling af pregna-1,4,16-trien-3,20-dion.

Den i eksempel 9a fremstillede forbindelse

10 (450 mg) hydrolyseredes i methylenchlorid (15 ml) og
 diethylether (30 ml) ved 20°C i 2 minutter. Det opnåede
 produkt rensedes ved filtrering gennem aluminiumoxid.
 Udbytte 235 mg (75%). Ved omkrystallisation af methanol
 opnåedes det i overskriften anførte produkt, smp. 200-
 15 204°C (dec.) [α]²² +134 (CHCl₃, c 1,00). IR (Nujol
 1680 (C=O), 1630, 1610, 1590 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃)
 δ 0,53-2,86 (m), 0,98 (s), 1,29 (s), 2,27 (s), 6,04,
 6,07, 6,24, 6,27 (2 x d, 2H), 6,55-6,77 (m, 1H), 6,95-
 7,11 (d, 1H).

20

Eksempel 10a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenyl-
 sulfonyl-pregna-3,5,9(11),16-tetraen.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-

25 ledes efter den i eksempel 8a beskrevne fremgangsmåde,
 idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methyl-
 phenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5,9(11)-trien
 (476 mg, 1 mmol). Udbytte: 460 mg (94%). IR (Nujol)
 2140 (N=C), 1655, 1630, 1595 (C=C), 1320, 1150 cm⁻¹
 30 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,60-2,88 (m), 0,73 (s), 0,96
 (s), 1,17 (s), 1,98 (s), 2,48 (s), 3,58 (s, 3H), 5,07-
 5,63 (m, 3H), 6,09-6,39 (m, 1H), 7,27, 7,41, 7,76,
 7,90 (AB, 4H).

35

Eksempel 10b

Fremstilling af pregna-4,9(11),16-trien-3,20-dion.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-
 ledes ved hydrolyse af den i eksempel 10a fremstillede

forbindelse (245 mg, 0,5 mmol) i en blanding af methylenchlorid (10 ml) og diethylether (40 ml). Reaktionsblandingen omrørtes med saltsyre (20 ml) ved 0°C i 1,5 timer. Udbytte: 125 mg indeholdende 75% af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 190-195°C, efter to omkrystallisationer af methanol. $[\alpha]^{20}_{D} +225^{\circ}$ (CHCl₃, c 1,00). IR (Nujol) 1665 (C=O), 1620, 1595 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,75-3,12 (m), 0,90 (s), 1,39 (s), 2,31 (s), 5,42-5,68 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,63-6,87 (m, 1H).

Eksempel 11a

Fremstilling af 20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-benzyloxy-pregna-1,4,16-trien-3-on.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 8a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-1,4-dien-3-on (462 mg, 1 mmol). Udbytte: 625 mg af en blanding af den i overskriften anførte forbindelse og chlormethylbenzylether (1:1). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,57-3,00 (m), 0,80 (s), 1,01 (s), 1,19 (s), 2,38 (s), 3,69-4,26 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,92-6,51 (m, 3H), 6,80-7,51 (m, 8H), 7,70-7,84 (AB, 2H).

25

Eksempel 11b

Fremstilling af 21-benzyloxy-pregna-1,4,16-trien-3,20-dion.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 9b beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra reaktionsblandingen i eksempel 11a. Ved omkrystallisation af methanol (-20°C) opnåedes 195 mg (47%) af den i overskriften anførte forbindelse, smp. 193-198°C (dec.). IR (Nujol) 1660 (C=O), 1625, 1605, 1585 (C=C), 1110 (C-O-C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,62-2,93 (m), 1,00 (s), 1,27 (s), 4,35 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,05, 6,09, 6,27, 6,31 (2 x d, 2H), 6,62-6,79 (m, 1H), 6,95, 7,12 (d, 1H), 7,28 (s, 5H).

Eksempel 12a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenyl-sulfonyl-21-chlor-pregna-3,5,9(11),16-tetraen.

3-Methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonyl-methylen)-androsta-3,5,9(11)-trien (476 mg, 1,00 mmol) og triethylbenzylammoniumchlorid (20 mg) opløstes i methylenchlorid (10 ml). Efter omrøring i 2 timer ved 25°C med en natriumhydroxidopløsning (5 ml, 50%) fraskiltes det organiske lag og tørredes over Na₂SO₄, hvorefter det filtreredes gennem aluminiumoxid (aktivitet II-III). Ved afdampning af opløsningsmidlet opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (368 mg, 70%). IR (Nujol) 1150 (N=C), 1660, 1635, 1600 (C=C), 1340, 1155 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,44-2,90 (m), 0,57 (s), 0,98 (s), 1,13 (s), 3,56 (s, 3H), 3,79-4,35 (s + m, 2H), 5,05-5,62 (m, 3H), 6,08-6,60 (m, 1H), 7,29, 7,44, 7,77, 7,92 (AB, 4H).

Eksempel 12b

Fremstilling af 21-chlor-pregna-4,9(11),16-trien-3,20-dion.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles ved den i eksempel 10b beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra reaktionsblandingen i eksempel 12a. Udbytte: 145 mg af en blanding indeholdende 65% af den i overskriften anførte forbindelse. IR (Nujol) 1670 (C=O), 1620, 1595 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,62-3,09 (m), 0,90 (s), 1,36 (s), 4,38 (s, 2H), 5,22-5,88 (m, 2H), 6,74-6,92 (m, 1H).

Eksempel 13a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-methyl-pregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 8a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (954 mg, 2 mmol) og ethyliodid (4,9 mmol). Udbytte: 900 mg (89%). Smp.

17

135-150°C. IR (Nujol) 2170 (N=C), 1660, 1635, 1605
 (C=C), 1340, 1160 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,45-2,74 (m),
 0,60 (s), 0,97 (s), 2,46 (s), 3,47 (s, 3H), 4,88-5,27
 (m, 2H), 5,82-6,01, 6,20-6,39 (2 x m, 1H), 7,08, 7,24,
 5 7,58, 7,74 (AB, 4H).

Eksempel 13b

Fremstilling af 21-methyl-pregna-4,16-dien-3,20-dion.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-
 10 ledes ved hydrolyse af den i eksempel 13a fremstillede
 forbindelse (253 mg, 0,5 mmol) efter den i eksempel 10b
 beskrevne fremgangsmåde. Udbytte: 140 mg af en blanding
 indeholdende 75% af produktet. IR (Nujol) 1665 (C=O),
 1615, 1590 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,50-3,05 (m), 1,00
 15 (s), 1,12 (t), 5,66 (s, 1H), 6,50-6,74 (m, 1H).

Eksempel 14a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenyl-
 sulfonyl-21-chlor-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen.

20 Den i overskriften anførte forbindelsen fremstil-
 ledes efter den i eksempel 12a beskrevne fremgangsmåde,
 idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methyl-
 phenylsulfonylmethylen)-estra-1,3,5(10)-trien (461 mg,
 1 mmol). Udbytte: 510 mg. IR (Nujol) 2160 (N=C). ¹H NMR
 25 (CDCl₃) δ 0,6-3,2 (m), 0,65 (s), 1,01 (s), 1,51 (s),
 2,48 (s), 3,77 (s, 3H), 3,9-4,2 (m, 2H), 6,05-6,25 (m,
 0,5H), 6,45-6,85 (m, 0,5H), 7,0-7,6 (m), 7,81, 7,94
 (1/2AB, 2H).

Eksempel 14b

30 Fremstilling af 3-methoxy-21-chlor-19-nor-pregna-
 1,3,5(10),16-tetraen-20-on.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-
 ledes ved hydrolyse af reaktionsblandingen i eksempel
 35 14a (510 mg) i en blanding af methylenchlorid (7,5 ml)
 og diethylether (20 ml). Reaktionsblandingen omrørtes
 med saltsyre (10 ml, 36%) ved 20°C i 10 minutter.
 Ved chromatografering (diethylether, aluminiumoxid

aktivitet II-III) opnåedes 100 mg af den i overskriften anførte forbindelse (29%), smp. 134-141°C (af diethylether). IR (Nujol) 1680 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,75-3,25 (m), 0,92 (s), 3,72 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 6,5-6,9 (m, 3H), 7,0-7,3 (m, 1H). Eksakt masse 344,154 (beregnet 344,153).

Eksempel 15a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-chlor-pregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter eksempel 12a, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (477 mg, 1 mmol). Udbytte: 470 mg. IR (Nujol) 2160 (N=C), 1655, 1630, 1595 (C=C), 1340-1155 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,5-2,7 (m), 0,65 (s), 0,95 (s), 1,02 (s), 2,45 (s), 3,52 (s, 3H), 3,75-4,35 (m, 2H), 5,0-5,35 (m, 2H), 6,0-6,25 (m, 0,4H), 6,3-6,6 (m, 0,6H), 7,29, 7,42, 7,74, 7,88 (AB, 4H).

Eksempel 15b

Fremstilling af 21-chlor-pregna-4,16-dien-3,20-dion.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles ved hydrolyse af den i eksempel 15a fremstillede forbindelse i en blanding af methylenchlorid (5 ml) og diethylether (25 ml). Denne blanding omrørtes kraftigt med saltsyre (2 ml, 38%) i 5 minutter. Efter oparbejdning og chromatografering (methylenchlorid, aluminiumoxid aktivitet II-III) opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (55 mg, 15%). IR (Nujol) 1675 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,7-2,7 (m), 0,89 (s), 1,21 (s), 4,34 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,65-6,90 (m, 1H). Eksakt masse: 346,169 (beregnet 346,170).

Eksempel 16

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-brom-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstil-

ledes efter den i eksempel 12a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-estra-1,3,5(10)-trien (461 mg, 1 mmol) i en opløsning af dibrommethan (5 ml). Udbytte: 5 475 mg. IR (Nujol) 2160 (N=C), 1340, 1160 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,6-3,2 (m), 0,69 (s), 0,97 (s), 1,07 (s), 2,46 (s), 3,7-4,2 (m, 5H), 3,73 (s), 3,90 (s), 6,05-6,25 (m, 0,2H), 6,4-6,9 (m, 2,2H), 7,08 (s, 1H), 7,28, 7,42, 7,79, 7,93 (AB, 4H).

10

Eksempel 17a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-p-methylphenylsulfonyl-21-brom-pregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles 15 ledes efter den i eksempel 12a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (477 mg, 1 mmol) i en opløsning af methylenchlorid (eller dichlormethan).

Der sættes methanol (20 ml til det rå pro- 20 dukt, og blandingen vibreredes i et ultrasonisk bad. Det faste stof frasugedes og tørredes (produkt A, 247 mg). Moderluden inddampedes til opnåelse af et andet produkt (B, 190 mg). Ifølge NMR viste produkterne sig at være to stereoisomere af den i overskriften anførte forbindelse. IR (Nujol) 2150 (N=C), 1655, 1630, 1600 (C=C), 25 1335, 1150 (SO₂). ¹H NMR (CDCl₃ produkt A, δ 0,5-2,7 (m), 0,65 (s), 0,95 (s), 2,44 (s), 3,51 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 5,0-5,35 (m, 2H), 6,3-6,6 (m, 1H), 7,27, 7,41, 7,73, 7,88 (ABq, 4H). ¹H NMR (CDCl₃) produkt B, δ 0,5-30 2,7 (m), 0,97 (s), 1,04 (s), 2,43 (s), 3,4-4,5 (m, 5H), 3,52 (s), 3,68 (s), 3,80 (s), 3,98 (s), 4,13 (s), 4,40 (s), 5,0-5,35 (m, 2H), 9-6,2 (m, 1H), 7,29, 7,43, 7,73, 7,88 (ABq, 4H).

35

Eksempel 17b

Fremstilling af 21-brom-pregna-4,16-dien-3,20-dion.

Det i overskriften anførte produkt opnåedes ved hydrolyse af det i eksempel 17a fremstillede produkt. Hydrolysen udførtes med hydrogenbromidsyre (6 ml,

48%) ved 0°C i løbet af 1,5 timer. Reaktionsblandingen neutraliseredes med NaHCO₃ og ekstraheredes med methylenchlorid. Efter tørring og inddampning i vakuum opnåedes der en olie. Ved chromatografering på aluminiumoxid med methylenchlorid opnåedes der 90 mg af den i overskriften anførte forbindelse (23%), smk. 141-143°C (af diethylether). IR (Nujol) 1660 (C=O). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,7-2,7 (m), 0,98 (s), 1,21 (s), 4,10 (s, 2H), 5,73 (s, 1H), 6,65-6,90 (m, 1H).

10

Eksempel 18a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-methoxy-pregna-3,5,16-trien.

Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 8a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-androsta-3,5-dien (477 mg, 1 mmol) og chlormethylmethylether (0,2 ml). Udbytte: 385 mg. IR (Nujol) 2160 (N=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,5-3,0 (m), 0,79 (s), 1,00 (s), 1,04 (s), 2,45 (s), 3,39 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,05-5,40 (m, 2H), 6,05-6,30 (m, 0,3H), 6,35-6,60 (m, 0,7H), 7,30, 7,45, 7,80, 7,95 (AB, 4H).

25

Eksempel 18b

Fremstilling af 21-methoxy-pregna-4,16-dien-3,20-dion.

Den organiske fase af reaktionsblandingen i eksempel 18a hydrolyseredes med saltsyre (7,5 ml, 25%). Ved chromatografering på aluminiumoxid (aktivitet II-III) med methylenchlorid opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (130 mg, 38%). IR (Nujol) 1685 (sh), 1665 (C=O), 1615 (C=C). ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,6-2,8 (m), 0,97 (s), 1,21 (s), 3,40 (s, 3H), 4,28 (s, 2 H), 5,72 (s, 1H), 6,65-6,85 (m, 1H). Eksakt masse 342,218 (beregnet 342,219).

35

Eksempel 19a

Fremstilling af 3-methoxy-20-isocyano-20-p-methylphenylsulfonyl-21-methoxy-19-nor-pregna-1,3,5,(10),16-tetraen.

- 5 Den i overskriften anførte forbindelse fremstilles efter den i eksempel 8a beskrevne fremgangsmåde, idet man gik ud fra 3-methoxy-17-(isocyano-p-methylphenylsulfonylmethylen)-estra-1,3,5(10)-trien (461 mg, 1 mmol) og chlormethylether. Udbytte 355 mg brun olie.
- 10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,6-3,1 (m), 0,73 (s), 0,97 (s), 2,42 (s), 3,35, 3,38 (2 x s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,0-6,9 (m, 3H), 7,0-7,5 (m, 2H), 7,80, 7,93 (1/2AB, 2H).

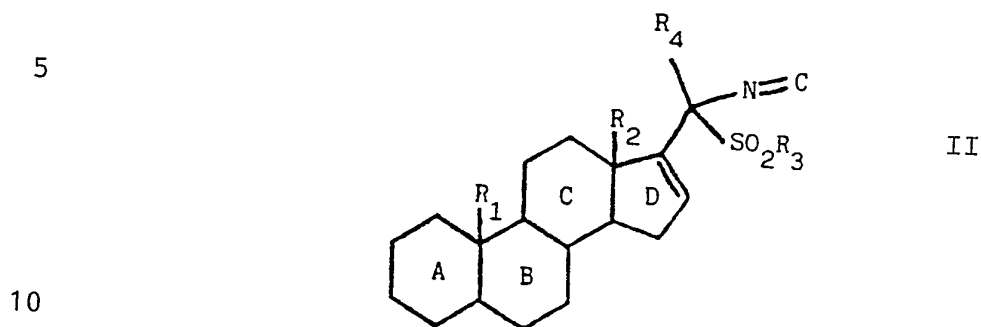
Eksempel 19b

- 15 Fremstilling af 3,21-dimethoxy-19-nor-pregna-1,3,5(10),16-tetraen-20-on.

- Reaktionsproduktet i eksempel 19a opløstes i diethylether (40 ml) og methylenchlorid (5 ml) og omrørtes kraftigt med saltsyre (5 ml; 38%). Efter op-
- 20 arbejdsning og chromatografering på aluminiumoxid (aktivitet II-III) med dichlormethan opnåedes den i overskriften anførte forbindelse (50 mg, 15%), smp. 95-100°C af diethylether). IR (Nujol) 1675 (C=O). ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,8-3,2 (m), 0,95 (s), 3,42 (s, 3H), 3,75 (s, 3H),
- 25 4,30 (s, 2H), 6,5-6,9 (m, 3H), 7,13 (s, 1H). Eksakt masse 340,204 (beregnet 340,204).

P A T E N T K R A V

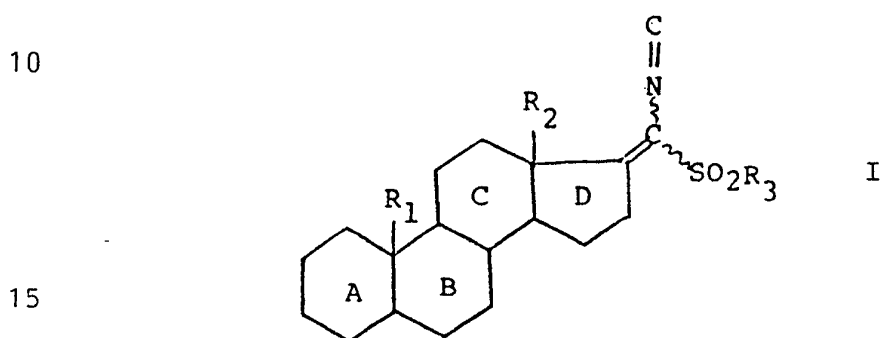
1. 20- Isocyano-20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider med den almene formel



hvor R_1 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis en methylgruppe, eller ikke er til stede i tilfælde af en dobbeltbinding mellem C_{10} og C_1 , C_5 eller C_9 , R_2 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, fortrinsvis en methylgruppe, R_3 betegner en alkyl- eller dialkylaminogruppe, eller en dialkylaminogruppe, hvori alkylgrupperne sammen med nitrogenatomet danner en heterocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og hvori et af ringcarbonatomerne kan være erstattet af et oxygenatom, eller en arylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogru-
 20 per, R_4 er en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, med alkoxy eller phenylalkoxy eller med en cycloalkylgruppe med 3-8 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, alkyl-, alkoxy-, nitro- eller cyanogru-
 30 per, og ringene A, B, C og D eventuelt indeholder én eller flere dobbeltbindinger, og eventuelt er substituerede med én eller flere hydroxygrupper, C_{1-4} -alkylamino- grupper, di- $(C_{1-4}$ -alkyl)aminogru- per, dialkylaminogru- per, hvori alkylgrupperne sammen med nitrogenatomet
 35 danner en heterocyclisk ring med op til 8 ringatomer, og hvori et af ringcarbonatomerne kan være erstattet af et oxygenatom, oxygenatomer, halogenatomer eller alkyl-,

alkylen-, alkoxy-, alkoxyalkoxy- eller tetrahydropyran-
nyloxygrupper, og/eller eventuelt er disubstituerede med én
eller flere epoxygrupper, methylengrupper, alkylendioxy-, alkylen-
dithio- eller alkylenoxythiogruupper.

- 5 2. Fremgangsmåde til fremstilling af 20-isocyano-
20-sulfonyl- Δ^{16} -steroider med formlen II ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter et 17-(iso-
cyano-sulfonylmethylen)-steroid med den almene formel I



- hvor R_1 , R_2 og R_3 og ringene A, B, C og D har de i
krav 1 definerede betydninger, og som eventuelt kan inde-
20 holde beskyttelsesgrupper, under basiske betingelser med
et alkyleringsmiddel QR_4 , hvori R_4 har de i krav 1 defi-
nerede betydninger, og Q er en gruppe eller et atom,
som let fortrænges af en nucleofil.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e -
25 t e g n e t ved, at Q er et brom-, chlor- eller iod-
atom eller en kvaternær ammonium- eller sulfonatgruppe.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2-3, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_4 er methyl, halogenmethyl, navn-
lig chlor-, brom- eller iodmethyl, methoxymethyl eller
30 benzyloxymethyl.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 2-4, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_3 betegner en alkylgruppe med
1-10 carbonatomer eller R_3 betegner en phenyl- eller
naphthylgruppe, der eventuelt er substitueret med et
35 halogenatom, én eller flere alkylgrupper eller en
alkoxygruppe, idet R_3 fortrinsvis betegner en phenyl-,
p-methoxyphenyl- eller p-methylphenylgruppe.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 2-5, k e n d e -
t e g n e t ved, at ringene A, B, C og D indeholder
én eller flere dobbeltbindinger, og at disse dobbelt-
bindinger foreligger mellem C_1 og C_2 , C_3 og C_4 , C_4 og
5 C_5 , C_5 og C_6 , C_6 og C_7 , C_9 og C_{11} og/eller C_{11} og C_{12} .

7. Fremgangsmåde ifølge krav 2-6, k e n d e -
t e g n e t ved, at ringene A, B, C og D er substitue-
ret med én eller flere 3-, 9-, 11-, 12- eller 14-hy-
droxygruppe, og/eller med et oxygenatom ved C_3 , C_{11}
10 eller C_{12} , og/eller med ét eller flere 6-, 9- eller
11-fluor-, -chlor- eller -bromatomer, og/eller med en
1- eller 6-methylgruppe, og/eller med en 3-, 9- eller
11-alkoxygruppe indeholdende 1-4 carbonatomer, og/eller
med en 3- eller 11-alkoxyalkoxygruppe.

15 8. Fremgangsmåde ifølge krav 2-7, k e n d e -
t e g n e t ved, at ringene A, B, C og D er disubstitu-
eret med en epoxygruppe ved C_1 og C_2 eller C_9 og C_{11} ,
og/eller med en methylengruppe knyttet til C_1 og C_2 ,
og/eller med en 3,3-alkylendioxy-, en 3,3-alkylendi-
20 thio- eller en 3,3-alkylenoxythiogruppe.