

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT



(11) 157880 B

(21) Patentansøgning nr.: 1685/79

(51) Int.Cl.⁵ C 07 J 7/00

(22) Indleveringsdag: 24 apr 1979

(41) Alm. tilgængelig: 26 okt 1979

(44) Fremlagt: 26 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 25 apr 1978 DE 2817988

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; 6230 Frankfurt/ Main 80, DE

(72) Opfinder: Ulrich *Stache; DE, Werner *Fritsch; DE, Hans Georg *Alpermann; DE, Juergen Kurt *Sandow; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af corticoid-21-halogen-17-alkylcarbonater

(56) Fremdragne publikationer

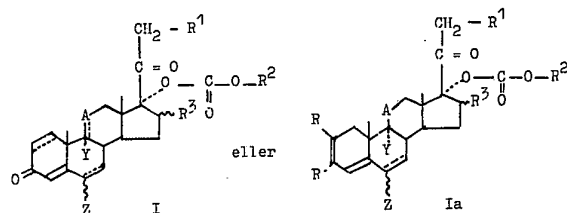
DK freml.skrift nr. 135.998 (død)
US pat. nr. 3.558.675, 4.021.459

(57) Sammendrag:

β - fluor eller eventuelt med 1 eller 2 fluoratomer substitueret methylen og R og R' samt de carbonatomer, hvortil de er knyttet, tilsammen betyder en pyrazolring, der eventuelt ved et af de to nitrogenatomer er substitueret med alkyl, phenyl eller halogen-phenyl, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne I og Ia er virksomme ved behandling af betændelsesagtige dermatoser.

1685-79

Corticoid-21-halogen-17-alkylcarbonater med formlerne

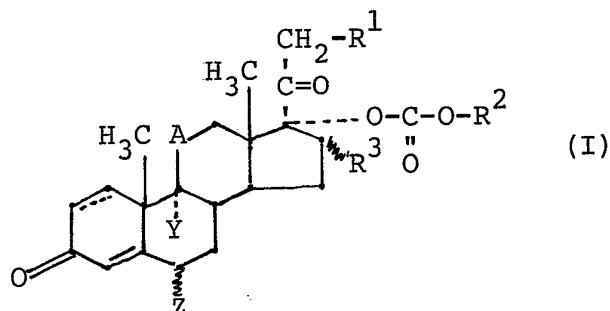


i hvilken A betegner

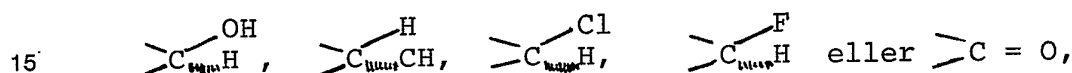
$\text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$, $\text{>C} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{H} \end{matrix}$, $\text{>C} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{H} \end{matrix}$, $\text{>C} \begin{matrix} \text{F} \\ \text{H} \end{matrix}$ eller $\text{>C} = \text{O}$,
Y betyder hydrogen, fluor eller chlor, Z betyder hydrogen, chlor, fluor eller methyl, R¹ betyder fluor, chlor, brom eller iod, R² betyder alkyl, R³ betyder hydrogen, α - eller β - methyl, α - eller

DK 157880 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte corticoid-21-halogen-17-alkyl-carbonater med den almene formel I



i hvilken A betegner grupperingerne



Y betyder hydrogen, fluor eller chlor,

Z betyder hydrogen, chlor, fluor eller en methylgruppe,

R^1 betyder fluor, chlor, brom eller iod,

20 R^2 betyder en alkylgruppe med 1-10 carbonatomer, og

R^3 betyder hydrogen, α - eller β -stillet methyl, fluor eller en eventuelt med 1 eller 2 fluoratomer substitueret methylen-
gruppe, og den stiplede linie betegner en fakultativ binding, og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved,

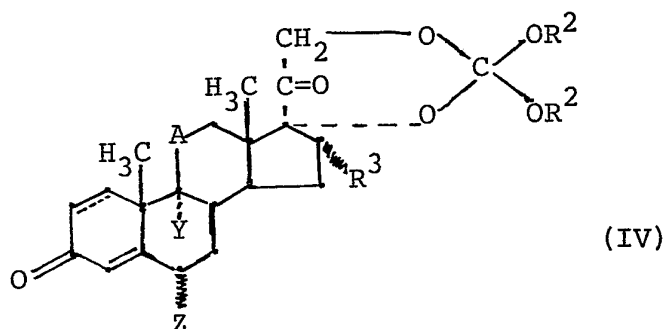
25 at man

a) omsætter et steroid-21-alkyl- eller -aryl-sulfonat-17-alkylcarbonat med den almene formel I, i hvilken R^2 , R^3 , A, Y og Z har de ovenfor angivne betydninger, idet R^1 dog betyder en gruppe med formelen



35 i hvilken R^4 betyder C_1 - C_4 -alkyl, phenyl, methylphenyl, ethylphenyl, fluor-, brom- eller chlorphenyl eller nitrophenyl, med en halogenanion-leverende forbindelse i nærværelse af indifferente organiske opløsningsmidler, og even-

tuelt også vandige medier efter faseoverføringsmetoden, eller at man
b) omsætter et corticosteroid-17,21-dialkylorthocarbonat med den almene formel IV



i hvilken A, Y, Z, R² og R³ har den ovenfor angivne betydning, med halogen-afgivende, uorganiske eller organiske syrehalogenider eller med triphenylmethylchlorid i indifferente organiske opløsningsmidler.

Fra dansk fremlæggeskrift nr. 135.998 kendes bl.a. 17 α -carbonater af 17 α ,21-dihydroxy-20-oxo-steroider. I modsætning hertil bærer de her omhandlede forbindelser (I) i 21-stilling en substituent, der er forskellig fra en hydroxygruppe. Ydermere er de kendte 21-hydroxy-17-carbonater instabile forbindelser, der har en tendens til vandrang af carbonatgruppen fra 17- til 21-stillingen.

Fra USA-patentskrift nr. 4.021.459 kendes der 21-halogen-17 α -acyloxy-20-keto-4-pregnener, dvs. forbindelser, i hvilke der i 17 α -stillingen findes en carboxylsyre-estergruppe, medens de her omhandlede forbindelser er 17 α -carbonsyreestere (17-ethyl-carbonater).

Forsøg har godtgjort, at i sammenligning med de fra USA-patentskrift nr. 4.021.459 kendte 21-halogen-17 α -acyloxy-20-keto-4-pregnener er den antiphlogistiske virkning af forbindelserne (I) fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse ved lokal anvendelse mere udpræget, men derimod ved systemisk anvendelse overrasken-

0

de mere afsvækket således, at de uønskede bivirkninger er mindre, jfr. også den i det følgende givne omtale af virkningen af forbindelserne (I).

5 Fra USA-patentskrift nr. 3.558.675 kendes der en fremgangsmåde til fremstilling af carbonatestere af 17 α -hydroxy-20-keto-steroider, men disse forbindelser er udelukkende angivet at have progestiv aktivitet, idet der overhovedet ikke er omtalt eller antydnet nogen antiphlogistisk virkning. De i patentskriftet konkret
10 beskrevne carbonater bærer alle i modsætning til de her omhandlede forbindelser (I) intet halogen i 21-stillingen.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde som udgangsforbindelser nødvendige steroid-21-alkyl- eller -aryl-sulfonat-17-alkylcarbonater med den almene
15 formel I, i hvilken R¹ dog betyder en gruppe med den ovenfor angivne formel (III), kan fremstilles ifølge det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.735.110. De til fremgangsmådevarianten b) som udgangsforbindelser nødvendige corticosteroid-17 α ,21-dialkylorthocarbonater
20 med den almene formel (IV) er som regel kendte og kan fremstilles ifølge det tyske patentskrift nr. 1.668.079.

Steroid-21-alkyl- eller aryl-sulfonat-17-alkyl-carbonaterne eller corticosteroid-17 α ,21-dialkylorthocarbonaterne af de følgende 17,21-dihydroxy-steroider eller
25 -corticoider kommer i betragtning.

Cortison, hydrocortison, prednison, prednisolon, 6 α -methylprednisolon, 16 α - eller 16 β -methyl-prednisolon, 9 α -fluor- eller 9 α -chlor-prednisolon, 16-methylenprednisolon, 6 α ,9 α -difluorprednisolon, 6 α -methyl-9 α -fluor-prednisolon,
30 6 α -fluor-prednisolon, 9 α -fluor-16 α -methyl-prednisolon, 9 α -fluor-prednison, 9 α -fluor-16 α -methyl-prednison, 6 α -fluor-16 α -methyl-prednisolon, 6 α -fluor-16 β -methyl-prednisolon, 6 α -fluor-16-methylen-prednisolon, 6 α ,9 α -difluor-16 α -methyl-prednisolon, 6 α ,9 α -difluor-16 β -methyl-prednisolon, 6 α ,9 α -difluor-16-methylen-prednisolon,
35 9 α -fluor-6 α ,16 α -dimethylprednisolon, 9 α ,16 α -difluor-prednisolon, 6 α ,9 α -trifluor-prednisolon, 17 α ,21-dihydroxy-9 α ,11 β -dichlor- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-dion-(3,20), 16 α -methyl-cortisol, 9 α -fluor-16 α -methyl-cortisol, 6 α ,9 α -difluor-

0

-16 α -methyl-cortisol og 6 α -fluor-16 α -methylcortisol.
Endvidere kommer sådanne corticoider med de ovenfor angivne
betegnelser i betragtning, som i stedet for en 6-fluor- og/-
eller 9 α -fluor- og/eller 11 β -hydroxygruppe udviser et
5 i tilsvarende konfiguration orienteret chloratom. For-
trinsvis anvendes der blandt de nævnte steroid-21-alkyl-
eller -arylsulfonat-17-alkylcarbonater 17-methyl-,
17-ethyl-, 17-n-propyl-, 17-n-butyl- og 17-n-pentyl-
carbonaterne samt 21-methan-, 21-benzen-, 21-toluen-,
10 21-p-chlorbenzen- og 21-p-nitrobenzensulfonsyreesterne.
Af de nævnte steroid-17,21-dialkylorthocarbonater fore-
trækkes 17,21-dimethyl-, 17,21-diethyl-, 17,21-di-n-
-propyl-, 17,21-n-butyl- og 17,21-n-pentylorthocarbonat-
erne.

15

Den ved den første fremgangsmådevariant udførte
nucleofile ombytning af 21-alkyl- eller 21-arylsulfon-
syreestergruppen med et halogenatom, dvs. fluor, chlor,
brom eller iod, gennemføres efter i og for sig kendte
metoder. Til dette formål omsættes steroid-21-sulfon-
20 syre-17-alkylcarbonaterne med et alkalimetal-, jord-
alkalimetal- eller trialkylammonium-fluorid-, -chlorid-
-bromid- eller -iodid, idet der som alkalimetal for-
trinsvis anvendes lithium, natrium eller kalium, som
jordalkalimetal fortrinsvis magnesium eller calcium og
25 som trialkylammonium fortrinsvis trimethyl-, triethyl-,
tripropyl- eller tributylammonium, i et indifferent,
fortrinsvis aprotisk og polært opløsningsmiddel, f.eks.
acetone, ethylmethylketon, dimethylformamid, N,N-di-
methylacetamid, acetonitril, N-methylpyrrolidon,
30 hexamethylphosphorsyretriamid, dimethylsulfoxid eller
eventuelt i blandinger af disse opløsningsmidler, under
såvidt muligt vandfri reaktionsbetingelser ved tempera-
turer fra 0°C til kogepunkterne for de anvendte opløs-
ningsmidler eller opløsningsmiddelblandinger, fortrins-
35 vis ved temperaturer fra 70°C til 120°C, i fra 1 minut
til 7 dage, fortrinsvis fra 0,5 til 16 timer, hvorpå

der isoleres og renses på gængs måde ved udhældning i eventuelt kogsaltholdigt vand, frafiltrering af den faste eller olieagtige fældning eller ekstraktion med et egnet organisk opløsningsmiddel, vaskning med vand, 5 eventuelt afdestillation af opløsningsmidlet og eventuelt omkrystallisation fra egnede opløsningsmidler eller opløsningsmiddelblandinger.

En særlig gunstig og skånsom udførelsesform for dette trin i den her omhandlede fremgangsmåde består i, 10 at man komplekserer kationerne af de ovennævnte metalhalogenider med til kompleksdannelse egnede forbindelser, fortrinsvis med "kroneethere" (kryptat-dannelse), hvorved der på grund af den derved bevirkede forøgelse af nucelofilitetsgraden af de pågældende halogenidion- 15 er foregår en tilsvarende ombytning mellem sulfonatgruppe og halogen allerede ved en temperatur fra 0 til 30°C på praktisk gennemførlig og tilstrækkelig måde.

Til dette formål opløser man f.eks. hver gang steroid-17-alkylcarbonat-21-sulfonsyreesterne i et af 20 de ovenfor angivne opløsningsmidler eller en af de ovenfor angivne opløsningsmiddelblandinger, idet der yderligere kan anvendes chlorerede carbonhydrider, f.eks. chloroform eller methylenchlorid, samt ikke-chlorerede carbonhydrider, f.eks. benzen, toluen eller cyclohexan, hvorpå man til disse opløsninger sætter enten 1-3 molækvivalenter af en i forvejen tilberedt kryptat-opløsning, som er fremstillet på kendt 25 måde ud fra et af de ovenfor angivne metalhalogenider ved omsætning med en kroneether, f.eks. 18-krone-6, eller en polyoxadiazamakrobicyclus, f.eks. Kryptifix® 30 211 eller 221 eller 222, i nærværelse af et af de ligledes nævnte opløsningsmidler, eventuelt under tilsætning af katalytiske mængder af en lavmolekylær alkohol, fortrinsvis methanol eller ethanol, eller tilsætter 35 1-5 molækvivalenter af et af de ovenfor angivne metalhalogenider under tilsætning af katalytiske mængder

kroneether eller polyoxadiazamakrobicycler af den ovenfor angivne type (0,001 til 0,01 molækvivalenter), hvorpå man lader reaktionen foregå i fra 24 timer til 14 dage, fortrinsvis i 7 dage ved en temperatur fra 0 til 5 60°C, fortrinsvis ved stuetemperatur, hvorefter der oparbejdes på gængs måde.

Der opnås ligeledes en kraftig forøgelse af hastigheden af den nucleofile ombytning af steroid-21-sulfonsyreestergruppen med en af de ovenfor angivne halogenidioner ved hjælp af den såkaldte "faseoverførsels-katalyse", ved hvilken de nucleofile ombytnings-reaktioner forløber på grænsefladen mellem et organisk opløsningsmiddel eller en organisk opløsningsmiddelblanding og en vandig fase i nærværelse af katalytiske mængder af et kvaternært ammonium- eller fosphoniumsalt eller også en kroneether under tilsætning af de halogenidioner, der skal ombyttes, i form af salte.

Til dette formål opløser man f.eks. steroid-21-sulfonatet i et af de ovenfor angivne opløsningsmidler, fortrinsvis acrylonitril eller dimethylsulfoxid, tilsætter en opløsning af et af de ovenfor angivne alkalimetal- eller jordalkalimetalhalogenider, f.eks. kaliumfluorid, -chlorid, -bromid eller -iodid i vand, samt 0,01 til 1 molækvivalent af et kvaternært ammonium-halogenid eller-sulfonat som katalysator, f.eks. tri-25 caprylmethyl-, tri-n-octylmethylammoniumchlorid, tributylhexadecylphosphoniumiodid eller -bromid eller i stedet som katalysator en kroneether, f.eks. "[18]krone-6", hvorpå man behandler reaktionsblandingen i fra 10 minutter til 100 timer, fortrinsvis i fra 30 minutter til 30 48 timer, ved temperaturer fra 0°C til reaktionsblandingerne kogepunkt, fortrinsvis ved temperaturer fra 60 til 110°C.

Der ekstraheres derefter én eller flere gange på gængs måde, f.eks. ved ekstraktion med et fortrinsvis chloreret, organisk opløsningsmiddel, f.eks.

0

methylenchlorid eller chloroform, vaskes med vand, og opløsningsmidlet afdestilleres. Remanensen oparbejdes på gængs måde til rent stof.

I en yderligere, anden fremgangsmådevariant kan de her omhandlede steroid-17-alkylcarbonat-21-halogenider også fås ud fra de til grund liggende steroid-17,21-dialkyl-orthocarbonater, idet man omsætter de sidstnævnte med halogenafgivende, uorganiske eller organiske syrehalogenidforbindelser, f.eks. med et silylhalogenid, fortrinsvis triethyl- eller trimethylsilylchlorid, -bromid, -iodid, -fluorid eller med et phosphorsyring- eller phosphorsyrehalogenid, fortrinsvis phosphoroxychlorid, phosphortri- og -pentachlorid, -bromid eller med et acylchlorid, fortrinsvis acetyl- eller oxalylchlorid, eller med et sulfonylhalogenid, fortrinsvis p-toluen-sulfonsyre- og methansulfonsyrechlorid, eller med et N-halogenamid eller -imid, fortrinsvis N-chlorsuccinimid, N,N-dibrombenzensulfonamid, eller med triphenylmethylchlorid, i et af de ovenfor angivne organiske opløsningsmidler eller opløsningsmiddelblandinger i fra 1 minut til 60 timer, fortrinsvis fra 5 minutter til 24 timer, ved temperaturer fra 0°C til kogepunkterne for de angivne opløsningsmidler, fortrinsvis ved fra stuetemperatur til 120°C. Herefter sker ringopspaltningen af 17,21-dialkylorthocarbonatet på den måde, at halogenet indtager 21-stillingen, og at det cycliske orthocarbonat åbnes til det lineære 17-alkylcarbonat.

De til fremgangsmåden ifølge opfindelsen nødvendige steroid-17-alkylcarbonat-21-sulfonsyreestere eller 21-oler fås ifølge det tyske offentliggørelsesskrift nr. 2.735.110, medens de til grund liggende steroid-17,21-dialkylorthocarbonater kan fremstilles i henhold til det tyske patentskrift nr. 1.668.079.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde frem-

35

stillede produkter har værdifulde farmakologiske egenskaber. De er især lokalt og topisk særdeles kraftigt antiinflammatorisk virksomme og udviser på fordelagtig måde et gunstigt forhold mellem lokal og systemisk anti-
5 inflammatorisk virkning, således som det fremgår af farmakologiske standardforsøg.

På grund af deres kraftige lokale og topiske antiflogistiske virkning kan de her omhandlede produkter med fordel finde anvendelse i veterinær- og human-
10 terapien til behandling af betændelsesagtige dermatoser af den mest forskellige oprindelse i form af suspensioner, salver, cremer, opløsninger og sprays. Som dosering kommer ved behandlingen af mennesker og dyr præparater med et koncentrationsområde fra 0,025 til 1% i betragtning.
15 Herved skal det fremhæves som særlig fordelagtigt for den lokale og topiske terapiform, at fremgangsmådeprodukterne på grund af deres gunstige forhold mellem lokal og systemisk, antiflogistisk virkning også ved højdoseret og længe vedvarende terapi i praksis kun
20 kan fremkalde ringe systemiske bivirkninger. Herudover udviser de anvendte fremgangsmådeprodukter en signifikant bedre syrestabilitet end de til grund for dem liggende cycliske corticoid-17,21-orthocarbonater. Denne kendsgerning er af udslaggivende relevans for en sikker
25 og terapeutisk korrekt anvendelse af produkterne.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Smeltepunkterne bestemmes i Tottolis apparat (firma Büchi) og er ikke korrigerede.

30 IR-spektrene (i KBr) optages med et gitterspektrofotometer Perkin-Elmer 521. Der anføres hver gang kun de karakteristiske bånd. Optagelsen af UV-spektrene (i methanol) sker med et spektralfotometer Beckman DK 1 A. De massespektroskopiske undersøgelser (MS) gennemføres ved hjælp af apparatet MS 9 (firma AEI).
35

Til tyndtlagschromatografi (DC) anvendes der

færdigplader af kiselgel F₂₅₄ (firma Merck).

Når intet andet er angivet, anvendes der som løbemiddel en blanding af methylenchlorid og methanol i forholdet 19:1. Der fremkaldes hver gang 1 gang. Pletterne gøres synlige ved besprøjtning med 10% 's methanolisk svovlsyre samt ved opvarmning til 100°C. R_f-værdierne skal hver gang kun opfattes som relative.

Til søjlechromatografi anvendes der kiselgel 60 med kornstørrelsen 0,063-0,2 mm (firma Merck).

10

Eksempel 1

a) Til en opløsning af 1 g prednisolon-17-ethylcarbonat-21-methansulfonat i 20 ml absolut dimethylformamid sættes der 2,2 g tørt lithiumchlorid, og der omrøres i nitrogenatmosfære i 2 timer ved 100°C. Efter udhældning af reaktionsopløsningen i ca. 150 ml kogsaltholdigt vand ekstraheres der udtømmende med methylenchlorid. Den organiske fase vaskes med vand, tørres og befries derpå for opløsningsmidlet ved destillation i vakuum. Der fås 1,2 g af et skum, der chromatograferes på 30 g kiselgel (søjlemål 2,5 x 10 cm) med methylenchlorid. Eluat-erne, der i tyndtlagschromatogrammet udviser en vidtgående ensartet R_f-værdi på $R_f \cong 0,60$, forenes og befries for opløsningsmiddel ved afdestillation. Re-

manensen omkrystalliseres fra en blanding af methanol og diisopropylether og giver 690 mg 21-desoxy-prednisolon-17-ethylcarbonat-21-chlorid med smp. 167-169°C. Karakteristiske IR-bånd: 3520, 3430, 1740, 1725, 1650 og 1270 cm⁻¹

30

Massespektrum:

M⁺ = 450

DC:

R_f = 0,60

UV:

λ max = 238 nm; ε = 15100

Beilsteinprøve:

positiv

35

- b) Til det samme fremgangsmådeprodukt med de samme data som angivet i eksempel 1 a) kommer man, når man i stedet for prednisolon-17-ethylcarbonat-21-methansulfonatet anvender en ækvimolær mængde prednisolon-
5 -17-ethylcarbonat-21-toluensulfonat eller -21-p-chlorbenzensulfonat ved reaktionen og omsætter og oparbejder på samme måde som angivet i eksempel 1 a) .

10 Eksempel 2

- Anvendes der ved omsætningen ifølge eksempel 1 a) eller 1 b) i stedet for lithiumchloridet en ækvimolekylær mængde lithiumbromid på samme måde som der angivet, hvorefter der omsættes og oparbejdes, fås
15 der efter krystallisation fra en blanding af methanol og ether 490 mg 21-desoxy-prednisolon-17-ethylcarbonat-21-bromid med smp. 164-166°C.

Karakteristiske IR-bånd: 3440, 1730, 1655, 1610 og
1270 cm^{-1} .

- 20 DC: $R_f = 0,63$
UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14750$.
Beilsteinprøve: positiv

Eksempel 3

- 25 Til en opløsning af 2,3 g prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 46 ml absolut ethylmethylketon sættes der 460 mg natriumiodid. Efter 2 timers kogning under tilbagesvaling (efter ca. 30 minutter iagttages der her en udfældning) indrøres der i
30 450 ml kogsaltholdigt vand og ekstraheres udtømmende med methylenchlorid. Efter vaskning af de forenede ekstrakter med vand, tørring og afdestillation af opløsningsmidlet fås der en skumagtig remanens, som med diethylether bringes til "krystallisation". Der fås
35 2,1 g amorft 21-desoxy-prednisolon-17-ethylcarbonat-iodid.

0

Karakteristiske IR-bånd: 3400, 1730, 1650, 1610, 1270 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15150$.

DC: $R_f = 0,50$ (løbemiddel = toluen:
methanol: acetone = 80:20:5).

5

Analyse: Iod: beregnet: 23,4%. Fundet: 21,6%.

Fremstilling af prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-
-chlorbenszensulfonat

10

Til en opløsning af 3 g prednisolon-17-ethylcarbonat i 35 ml absolut acetone og 12 ml absolut pyridin sættes der ved 0°C 1,8 g p-chlorbenszensulfonsyrechlorid. Efter 20 timers omrøring ved $0-22^{\circ}\text{C}$, idet man lader temperaturen stige lidt efter lidt, udhældes der i vand, og den udfældede olie skilles fra ved filtrering og optages med methylenchlorid, hvorefter der vaskes, og opløsningsmidlet koncentrerer i vakuum. Re-

manensen chromatograferes på kiselgel (søjle 4 x 14 cm) med methylenchlorid som elueringsmiddel. De DC-rene

fraktioner med $R_f = 0,60$ slås sammen og krystalliseres fra en blanding af ethanol og ether. Der fås 2,6 g prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenszensulfonat med smp. 188°C

20

Massespektrum: $M^+ = 605$

25

IR: 3430, 3320, 1740, 1655, 1620, 1600, 1510,
1370, 1280, 1190 og 1030 cm^{-1} .

Eksempel 4

30

21-Desoxy-21-fluor-prednisolon-17-ethylcarbonat

35

1 g Prednisolon-17-ethylcarbonat-21-methansulfonat sættes til en i forvejen allerede i 35 minutter ved stuetemperatur omrørt suspension af 145 mg 18-krone-6 og 190 mg kaliumfluorid i 8 ml acetonitril. Derefter omrøres der i 8 timer ved 80°C i en nitrogenatmosfære. Efter afkøling indrøres reaktionsblandingen i 50 ml vand og oparbejdes på gængs måde, dvs. ved ekstraktion

0

med methylenchlorid, flere ganges vaskning med vand,
afdestillation af opløsningsmidlet i vakuum, chromato-
grafisk rensning som beskrevet i eksempel 1 og omkry-
stallisation af den DC-ensartede eluat-remanens fra
5 en blanding af methanol og diisopropylether. Der fås
310 mg 21-desoxy-21-fluor-prednisolon-17-ethylcarbonat.
smp. 170°C.

IR: 3520, 1735, 1720, 1650, 1270 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 1480$.

10

Eksempel 5

a) Til en opløsning af 1 g prednisolon-17-n-propyl-
carbonat-21-methansulfonat i 20 ml absolut dimethyl-
formamid sættes der 2,2 g tørt lithiumchlorid, og der
15 omrøres i 2 timer ved 100°C i nitrogenatmosfære. Efter
udhældning af reaktionsopløsningen i ca. 150 ml kog-
saltholdigt vand ekstraheres der udtømmende med methyl-
enchlorid. Den organiske fase vaskes med vand, tør-
res og befries derpå for opløsningsmidlet ved destil-
20 lation i vakuum. Der fås 1,2 g af et skum, som chro-
matograferes på 30 g kiselgel (søjlemål 2,5 x 10 cm)
med methylenchlorid. Eluaterne, der i tyndtlagschroma-
togrammet udviser en vidtgående ensartet R_f -værdi på
 $R_f = 0,60$, slås sammen og befries for opløsningsmid-
25 let ved afdestillation. Remanensen omkrystalliseres
fra en blanding af methanol og diisopropylether og
giver 710 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-propylcarbonat-
-21-chlorid med smp. 128-130°C.

Karakteristiske IR-bånd: 3420, 1730, 1650, 1610, 1270
30 og 1280 cm^{-1} .

Massespektrum: $M^{\oplus} = 464$.

DC: $R_f = 0,60$

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15300$.

35

b) Til det samme fremgangsmådeprodukt med de samme
data som angivet i eksempel 5 a) kommer man, når man
i stedet for prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-methan-

- sulfonatet ved reaktionen anvender en ækvimolær mængde prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-toluensulfonat eller -21-p-chlorbenzensulfonat på samme måde som angivet i eksempel 5 a), hvorefter der omsættes og oparbejdes.

Eksempel 6

- Såfremt reaktionen ifølge eksempel 5 a) eller 5 b) udføres med en ækvimolekylær mængde lithiumbromid i stedet for lithiumchloridet og på samme måde som angivet, hvorpå der omsættes og oparbejdes, fås der efter krystallisation fra en blanding af methanol og ether 490 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-

- 15 Karakteristiske IR-bånd: 3440, 1730, 1650, 1610, og 1270 cm^{-1} .

DC: $R_f = 0,63$

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}; \epsilon = 14900$

Eksempel 7

- Til en opløsning af 2,3 g prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 46 ml absolut ethylmethyleketon sættes der 460 mg natriumiodid. Efter 2 timers kogning under tilbagesvaling udrøres der i 25 450 ml kogsaltholdigt vand og ekstraheres udtømmende med methylenchlorid. Efter vaskning af de forenede ekstrakter med vand, tørring og afdestillation af opløsningsmidlet fås der 2 g af en skumagtig remanens, der udgør 21-desoxy-prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-
- 30 -iodidet.

Karakteriske IR-bånd: 3420, 1730, 1650, 1610 og 1255 cm^{-1}

Beilsteinprøve: positiv.

DC: $R_f = 0,50$ (løbemiddel = toluen: methanol: acetone = 80:20:5)

- 35 UV: $\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ nm}; \epsilon = 13800$

0

Fremstilling af prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-p-
-chlorbenzensulfonat

Til en opløsning af 3 g prednisolon-17-n-propyl-
carbonat i 35 ml absolut acetone og 12 ml absolut pyri-
5 din dryppes der ved 0°C 1,75 g p-chlorbenzensulfon-
syrechlorid. Efter 20 timers omrøring ved 0-22°C, idet
temperaturen for lov at stige lidt efter lidt, udhældes
der i vand, ekstraheres med methylenchlorid og vaskes,
og ekstraktionsmidlet koncentrerer i vakuum. Remanensen
10 chromatograferes på kiselgel (søjledimensioner 4 x 14 cm)
med methylenchlorid som elueringsmiddel. De DC-rene
fraktioner med $R_f = 0,60$ slås sammen og krystalliseres
fra en blanding af ethanol og ether.

Der fås 2,5 g prednisolon-17-n-propylcarbonat-
15 -21-p-chlorbenzensulfonat med smp. 105°C.

Massespektrum: $M^+ = 620$

IR: 3430, 1730, 1655, 1610, 1600, 1350, 1265,
1170 og 1030 cm^{-1} .

20 Eksempel 8

På samme måde som beskrevet i eksempel 4 omsæt-
tes 1 g prednisolon-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorben-
zensulfonat og oparbejdes. Der fås 21-desoxy-predniso-
lon-17-n-butylcarbonat-21-fluoridet.

25 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 13900$.

Eksempel 9

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 a) om-
sættes 1 g prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-methansul-
30 sonat med 2 g lithiumchlorid, hvorpå der oparbejdes.
Der fås efter krystallisation fra diisopropylether
(rivning) 670 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-butyl-
carbonat-21-chlorid med smp. 151-155°C.

Karakteristiske IR-bånd: 3430, 1740, 1660, 1610 og
35 1270 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14750$.

Beilsteinprøve: positiv.

0

Eksempel 10

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 a) omsættes 1 g prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-methansulfonat med 4,5 g lithiumbromid, hvorpå der oparbejdes. Der fås efter påsprøjtning med diisopropylether 685 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-bromid med smp. ca. 140°C under sønderdeling.

UV: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15200$

Beilsteinprøve: positiv.

10

Eksempel 11

På samme måde som beskrevet i eksempel 3 omsættes 2,3 g prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat med 460 mg natriumiodid, hvorpå der oparbejdes. Der fås efter påsprøjtning med ether 2,3 g 21-desoxy-prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-iodid med smp. ca. 100°C under sønderdeling.

UV: $\lambda_{\max} = 237 \text{ nm}$; $\epsilon = 13600$

Beilsteinprøve: positiv.

20

Prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat fremstilles på samme måde ud fra prednisolon-17-n-butylcarbonat og p-chlorbenzensulfonsyrechlorid, som det er beskrevet i tilslutning til eksempel 3 vedrørende fremstillingen af prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat.

25

Eksempel 12

På samme måde som beskrevet i eksempel 4 omsættes 1 g prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat og oparbejdes. Der gås 21-desoxy-prednisolon-17-n-butylcarbonat-21-fluorid.

30

UV: $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14400$

35

0

Eksempel 13

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 a) omsættes 1 g prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-methansulfonat med 2 g lithiumchlorid og oparbejdes. Der fås efter krystallisation fra diisopropylether (udrivning) 540 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-chlorid med smp. 118-124°C.

Karakteristiske IR-bånd: 3430, 1740, 1660, 1610 og 1270 cm⁻¹

10

UV:

 $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}; \epsilon = 14400$

Beilsteinprøve:

positiv.

Eksempel 14

På samme måde som beskrevet i eksempel 1 a) omsættes 1 g prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-methansulfonat med 4,5 g lithiumbromid, hvorpå der oparbejdes. Der fås efter påsprøjtning med diisopropylether 525 mg 21-desoxy-prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-bromid med smp. ca. 100°C under sønderdeling.

20

UV:

 $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}; \epsilon = 14800$

Beilsteinprøve: positiv.

Eksempel 15

På samme måde som beskrevet i eksempel 3 omsættes 2,3 g prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat med 460 mg natriumiodid, hvorpå der oparbejdes. Der fås efter digereret med ether 2,0 g amorft 21-desoxy-prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-iodid.

30

UV:

 $\lambda_{\max} = 238 \text{ nm}; \epsilon = 13000$

Beilsteinprøve: positiv.

35

0

Eksempel 16

På samme måde som beskrevet i eksempel 4 omsættes 1 g prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat, hvorpå det oparbejdes. Der gås 21-desoxy-
5 -prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-fluoridet.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14100$

Eksempel 17

Prednisolon-17-n-valerylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat fremstilles på samme måde ud fra prednisolon-17-n-valerylcarbonat og p-chlorbenzensulfonsyrechlorid, således som det er beskrevet i tilslutning til
10 eksempel 3 vedrørende fremstillingen af prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat.

15

Eksempel 18

a) Til en opløsning af 1 g dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 20 ml absolut dimethylformamid sættes der 2,2 g tørt lithiumchlorid, og der
20 omrøres i 2 timer ved 100°C i nitrogenatmosfære. Efter udhældning af reaktionsopløsningen i ca. 100 ml kogsaltholdigt vand ekstraheres der udtømmende med methylenchlorid. Den organiske fase vaskes med vand og tørres, hvorpå den ved destillation i vakuum befries for opløsningsmidler. Der fås 1,0 g af et skum,
25 som chromatograferes på 30 g kiselgel (søjledimensioner $2,5 \times 10 \text{ cm}$) med methylenchlorid. Eluaterne, som i tyndtlagschromatogrammet udviser en vidtgående ensartet R_f -værdi på $R_f \approx 0,60$, slås sammen og befries
30 for opløsningsmidlet ved afdestillation. Remanensen omkrystalliseres fra en blanding af methanol og diisopropylether, hvorved der fås 620 mg 21-desoxy-dexamethason-17-ethylcarbonat-21-chlorid med smp. 222°C .

35

Såfremt der ikke omkrystalliseres, men blot

digereres med diisopropylether, er smeltepunktet som regel 140-145°C.

Karakteristiske IR-bånd: 3420, 1730, 1655, 1600 og 1260 cm^{-1} .

- 5 Massespektrum: $M^{\oplus} = 482$
 DC: $R_f = 0,35$ (eddikeester:toluen = 1:1)
 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15000$

- 10 b) Til det samme fremgangsmådeprodukt med de samme data som angivet i eksempel 18 a) kommer man, når man i stedet for dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonatet ved reaktionen anvender en ækvimolekylær mængde af dexamethason-17-ethylcarbonat-21-toluensulfonat eller -21-methansulfonat og omsætter og oparbejder på samme måde som beskrevet i eksempel 18 a).

Eksempel 19

- 20 Såfremt der ved reaktionen ifølge eksempel 18 a) eller 18 b) i stedet for lithiumchloridet anvendes en ækvimolær mængde lithiumbromid og omsættes på samme måde, som der angivet (i stedet for 2 timers reaktionstid her 3,5 timers reaktionstid), fås der efter udhældning af
- 25 reaktionsblandingen i vand, frafiltrering af fældningen, vaskning med vand og tørring af fældningen over phosphorpentoxid i højvakuum ved 70°C 710 mg 21-desoxy-dexamethason-17-ethylcarbonat-21-bromid med smp. 165°C.
- IR-bånd: 3430, 1725, 1655, 1610 og 1270 cm^{-1} .
- 30 DC: $R_f = 0,32$ (toluen:eddikeester = 55:45)
 MS-spektrum: $M^+ = 416$
 Beilsteinprøve: positiv.
 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15400$.

Eksempel 20

Til en opløsning af 2,3 g dexamethason-17-ethyl-

- carbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 46 ml absolut ethyl-methylketon sættes der 800 mg natriumiodid. Efter 2 timers kogning under tilbagesvaling indrøres der i 450 ml kogsaltholdigt vand, hvorved der fremkommer en fældning, som skilles fra ved filtrering. Efter vaskning med vand og tørring i vakuum over P_2O_5 digererens fældningen med diethylether. Der fås 2,1 g 21-desoxy-dexamethason-17-ethylcarbonat-21-iodid.
- Karakteristiske IR-bånd: 3420, 1730, 1660, 1610 og 1270 cm^{-1} .
- 10 DC: $R_f = 0,50$ (løbemiddel = toluen: methanol:acetone = 80:20:5)
- Beilsteinprøve: positiv.
- UV: $\lambda_{max} = 237 \text{ nm}$; $\epsilon = 14600$

15 Eksempel 21

- På samme måde som beskrevet i eksempel 4 omsættes og oparbejdes 1 g dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat. Der fås 21-desoxy-dexamethason-17-ethylcarbonat-21-fluorid.
- 20 UV: $\lambda_{max} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14600$.

Fremstilling af dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat

- Til en opløsning af 3 g dexamethason-17-ethylcarbonat i 35 ml absolut acetone og 12 ml absolut pyridin sættes der ved $0^\circ C$ 1,8 g p-chlorbenzensulfonsyre-chlorid. Efter 20 timers omrøring ved $0-22^\circ C$, idet man lidt efter lidt lader temperaturen stige, udhældes der i vand, hvorefter den udfældede olie skilles fra ved filtrering og optages med methylenchlorid, hvorpå der vaskes, og opløsningsmidlet koncentrerens i vakuum. Re-
- 30 manensen udrides med diisopropylether, og der fås 3,8 g dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat med smp. $123^\circ C$ (under opskumning).

Massespektrum: $M^+ = 638$

IR: 3430, 1730, 1655, 1620, 1600, 1370, 1260
og 1180 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\text{max}} = 232\text{ nm}$; $\epsilon = 24500$.

5

Eksempel 22

21-Desoxy-21-chlor-dexamethason-17-propylcarbonat

- a) Dexamethason-17-propylcarbonat-21-methansulfonat
46,8 g dexamethason-17-propylcarbonat opløses i
10 en blanding af 470 ml acetone og 173 ml pyridin. Der-
efter tildryppes der efter afkøling til 0°C 33 ml
mesylchlorid under omrøring. Efter 5 1/2 times om-
røring ved $0-5^\circ\text{C}$ udhældes reaktionsblandingen i
ca. 4 liter vand. Efter nogen tids henstand skilles
15 den fremkomne fældning ved sugning og optages i
methylenchlorid. Efter vaskning med vand og tørring
over natriumsulfat inddampes methylenchloridekstrak-
ten til tørhed i vakuum. Destillationsremanensen
omkrystalliseres fra en blanding af toluen og diiso-
propylether. Der fås således 49,3 g dexamethason-17-
20 -propylcarbonat-21-methansulfonat med smp. $161-163^\circ\text{C}$.
- b) 40,0 g dexamethason-17-propylcarbonat-21-
-methansulfonat sættes til en blanding af 400 ml ab-
25 solut dimethylformamid og 80,0 g lithiumchlorid, der
er tørret i vakuum ved 120°C . Dernæst omrøres reak-
tionsblandingen i 6 timer ved en indre temperatur på
 100°C under nitrogen. Derpå inddampes der til tørhed
i vakuum ved en ydre temperatur på ca. 50°C . Der sam-
30 menrøres med en blanding af 100 ml toluen og 100 ml
eddiikeester og udrøres med 200 ml vand til fjernelse
af lithiumsaltene. Efter fraskillelse af den vandige
fase og tørring koncentrerer der på ny og skilles ved
digerering med toluen i eddiikeester fra svært opløse-
35 lige andele. Moderluftsvæskerne indroteres og chroma-
tograferes på en søjle af 1,6 kg kiselgel med en blan-

ding af toluen og eddikeestere i forholdet 4:1 som løbemiddel. Chromatograferingen kontrolleres ved hjælp af DC-løbemiddel toluen:eddikeester i forholdet 65:35 under anvendelse af autentisk materiale.

- 5 Der fås således efter omkrystallisation fra eddikeester og dernæst fra ethanol 10,2 g 21-desoxy-dexamethason-17-propylcarbonat-21-chlorid med smp. 189-190°C.

10 Eksempel 23

21-Desoxy-urbason-17-propylcarbonat-21-chlorid

- 1,1 g Urbason-17-propylcarbonat opløses i 4 ml absolut piperidin, og der tilsættes 1 ml mesylchlorid ved 0°C under omrøring. Der omrøres dernæst i 1 time ved
15 stuetemperatur. Dernæst indrøres reaktionsblandingen i ca. 50 ml iskold 1 normal saltsyre. Den fremkomne fældning skilles fra ved sugning, vaskes med vand og omkrystalliseres efter tørring i vakuum over calciumchlorid ved 30-40°C fra methanol og en lille smule ether.
20 Der fås 1,21 g urbason-17-propylcarbonat-21-methansulfonat med smp. 143-145°C.

- 1,0 g Urbason-17-propylcarbonat-21-mesylat opløses i 20 ml absolut dimethylformamid, og der tilsættes 2 g vandfrit lithiumchlorid og omrøres i 4 timer ved
25 95°C indre temperatur i en nitrogenatmosfære. Dernæst indrøres reaktionsblandingen i 100 ml koldt vand, den fremkomne fældning skilles fra ved sugning og vaskes med noget vand, filterremanensen optages i methylenchlorid og vaskes igen med vand, tørres over natriumsulfat, inddampes i vakuum til et lille rumfang og
30 chromatograferes på en søjle af 50 g kiselgel ved hjælp af toluen:eddikeester i forholdet 3:1 som løbemiddel. På lignende måde som beskrevet i eksempel 1 b) fås der således efter omkrystallisation fra en blanding af methyl-
35 enchlorid og hexan 380 mg 21-desoxy-urbason-17-propylcarbonat-21-chlorid med smp. 117-120°C.

Eksempel 2416 α -Methyl-21-desoxy-prednisolon-17-n-propylcarbonat-
-9 α ,21-dichlorid

0,544 g 9 α -Chlor-16 α -methyl-prednisolon-17-n-
5 -propylcarbonat opløses i 2 ml absolut pyridin, hvorpå
der ved 0°C tilsættes 0,5 ml methansulfonsyrechlorid.
Derpå omrøres der i endnu 30 minutter ved stuetempera-
tur, hvorefter reaktionsblandingen indrøres i 25 ml is-
kold 1 normal saltsyre. Den fremkomne fældning skilles
10 fra ved sugning, vaskes med vand og omkrystalliseres
fra methanol. Der fås 470 mg 9 α -chlor-16 α -methyl-pred-
nisolon-17-n-propylcarbonat-21-methansulfonat med smp.
203-204°C. 200 mg af dette 21-methansulfonat opløses
i 4 ml absolut dimethylformamid. Efter tilsætning af
15 400 mg tørt lithiumchlorid opvarmes der under omrøring
i 6 timer til 100°C i en nitrogenatmosfære. Derefter
indrøres der i 25 ml vand, og den fremkomne fældning
skilles fra ved sugning, optages i methylenchlorid og
vaskes med noget vand. Efter tørring over natriumsul-
20 fat indampes der til tørhed i vakuum, og destilla-
tionsremanensen opløses i en meget ringe mængde methyl-
enchlorid, påføres en søjle af 20 g kiselgel og
chromatograferes med methylenchlorid som løbemiddel
(kontrolleret ved hjælp af DC som beskrevet i eksempel 22).
25 De autentiske fraktioner samles og indampes i vakuum
ved 23 mm Hg. Efter omkrystallisation fra en blanding
af diisopropylether og petroleumsether fås der 115 mg
16 α -methyl-21-desoxy-prednisolon-17-n-propylcarbonat-
-9 α ,21-dichlorid med smp. 193-196°C.

30 Det som udgangsmateriale anvendte 9 α -chlor-16 α -
-methyl-prednisolon-17-n-propylcarbonat kan med for-
del fremstilles på følgende måde i overensstemmelse med
det tyske offentliggørelsesskrift nr. 1.668.079:

35 3,3 g 9 α -chlor-16 α -methyl-prednisolon opløses
i 97 ml absolut dioxan og omrøres i 4 timer ved stue-
temperatur efter tilsætning af 3,5 g tetrapropylortho-

carbonat og 190 mg p-toluensulfonsyre. Dernæst indrøres der i ca. 500 ml af en ca. 1% vandig natriumhydrogen-carbonatopløsning.

Den fremkomne fældning skilles fra ved sugning og omkrystalliseres fra en blanding af ethanol og petroleumsether. Der opløses i en ringe mængde methylenchlorid, der indeholder 1% methanol, og chromatograferes på 20 g kiselgel med den samme opløsningsmiddelblanding som elueringsmiddel. Der fås på denne måde, ligeledes igen ved hjælp af kontroller af de enkelte fraktioner ved hjælp af DC, 2,68 g 9 α -chlor-16 α -methylprednisolon-17,21-dipropylorthocarbonat med smp. 222-225°C.

2,5 g af dette orthocarbonat sættes til 136 ml iseddike, som indeholder 0,61 ml vand, og der omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Efter indrøringen i 500 ml kogsaltopløsning skilles den fremkomne fældning ved sugning, vaskes med noget vand og tørres ved 80°C i højvakuum. Der fås 2,2 g 9 α -chlor-16 α -methylprednisolon-17-n-propylcarbonat med smp. 230-235°C, som har en tilstrækkelig renhed til de videre omsætninger.

Eksempel 25

6 α -Methyl-21-desoxy-21-chlor-prednisolon-17-propylcarbonat

1 g Urbason-17-propylcarbonat-21-methansulfonat opløses i 27 ml acetone. Hertil dryppes der ved 0°C og i en nitrogenatmosfære langsomt og under omrøring 0,7 ml af en CrO₃-opløsning ifølge Jones (fremstillet ved opløsning af 6,67 g chromtrioxid i en blanding af 25 ml vand og 5,33 ml koncentreret svovlsyre).

Der efterrøres derpå i 2 timer ved 0°C og endnu i 1 time ved stuetemperatur. Dernæst ekstraheres der med en blanding af diisopropylether og eddikeester, og den organiske fase vaskes grundigt med vand og tørres over natriumsulfat. Efter inddampning i vakuum bringes

den resulterende olie til krystallisation med diisopropylether. Der fås herved 0,78 g 6 α -methyl-prednisolon-17-propylcarbonat-21-methansulfonat med smp. 92-95°C.

Heraf sættes 700 mg til en blanding af 7 ml
5 absolut dimethylsulformamid og 1,4 g tørt lithiumchlorid under streng udelukkelse af fugtighed og opvarmes i 4 timer til 90°C i en tør nitrogenatmosfære under omrøring. Iøvrigt oparbejdes der som beskrevet i eksempel 1 (chromatografi på 30 g kiselgel). Der fås 175 mg 6 α -
10 -methyl-21-desoxy-21-chlor-prednison-17-propylcarbonat med smp. 123-126°C.

Eksempel 26

9 α -Fluor-16 α -methyl-21-desoxy-21-chlorprednison-17-propylcarbonat
15

2,7 g Dexamethason-17-propylcarbonat-21-methansulfonat, opløst i 81 ml acetone, jfr. eksempel 9, behandles som beskrevet i eksempel 4 med 2,16 ml reagens ifølge Jones. Efter den gængse oparbejdning fås der
20 2,27 g 9 α -fluor-16 α -methyl-prednison-17-propylcarbonat-21-methansulfonat med smp. 100-105°C under sønderdeling.

Heraf opløses 1,5 g i en blanding af 55 ml acetone (vandfri) og 34 ml tørt dimethylformamid og koges
25 i 6 timer under tilbagesvaling og omrøring efter tilsætning af 3 g tørt lithiumchlorid. Dernæst koncentrerer es der under nitrogen i vakuum til ca. 1/3 af rumfanget, hvorpå der oparbejdes som beskrevet i eksempel 3.

Der fås 840 mg 9 α -fluor-16 α -methyl-21-desoxy-
30 -21-chlor-prednison-17-propylcarbonat med smp. 152-155°C.

Eksempel 27

På samme måde som beskrevet i eksempel 18 a) om-
35 sættes 1 g dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat med 2 g lithiumchlorid, hvorpå der opar-

bejdes. Der fås efter krystallisation fra diisopropylether (udrivning) 600 mg 21-desoxy-dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-chlorid med smp. 136°C .

Karakteristiske IR-bånd: 3430, 1730, 1660, 1610, 1260-
-1280 cm^{-1} .

5

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15200$

MS: $M^+ = 510$.

Eksempel 28

10 På samme måde som beskrevet i eksempel 18 a) om-
sættes 1 g dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-methan-
sulfonat med 4,5 g lithiumbromid og oparbejdes. Der
fås efter påsprøjtning med diisopropylether 585 mg
21-desoxy-dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-bromid med
15 smp. $120-125^{\circ}\text{C}$ under sønderdeling.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14750$.

Eksempel 29

20 På samme måde som beskrevet i eksempel 20 om-
sættes 2,3 g dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-p-chlor-
benzensulfonat med 460 mg natriumiodid og oparbejdes.
Der fås efter påsprøjtning med ether 2,0 g 21-desoxy-
-dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-iodid.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 13600$.

25 Beilsteinprøve: positiv.

Dexamethason-17-n-butylcarbonat-21-p-chlorben-
zensulfonat fremstilles på samme måde ud fra dexametha-
son-17-n-butylcarbonat og p-chlorbenzensulfonsyrechlor-
rid som beskrevet i tilslutning til eksempel 4 vedrør-
30 ende fremstillingen af prednisolon-17-ethylcarbonat-
-21-p-chlorbenzensulfonat.

IR: 3430, 1730, 1660, 1610, 1600, 1370, 1270 og 1180 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\text{max}} = 231 \text{ nm}$; $\epsilon = 23700$.

35 Eksempel 30

På samme måde som beskrevet i eksempel 18 a) om-

sættes 1 g dexamethason-17-n-valerylcarbonat-21-methan-
sulfonat med 2 g lithiumchlorid og oparbejdes. Der fås
efter krystallisation fra diisopropylether og cyclo-
hexan (udrivning) 480 mg amorft 21-desoxy-dexamethason-
5 -17-n-butylcarbonat-21-chlorid.
Karakteristiske IR-bånd: 3430, 1740, 1660, 1610 og 1270 cm^{-1}
UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 13600$.
Beilsteinprøve: positiv.

10 Eksempel 31

På samme måde som beskrevet i eksempel 18 a) om-
sættes 1 g dexamethason-17-n-valerylcarbonat-21-methan-
sulfonat med 4,5 g lithiumbromid og oparbejdes. Der fås
efter påsprøjtning med en blanding af diisopropylether og
15 hexan 520 mg amorft 21-desoxy-dexamethason-17-n-valeryl-
carbonat-21-bromid.
UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 13400$
Beilsteinprøve: positiv.

20 Eksempel 32

På samme måde som beskrevet i eksempel 20 omsæt-
tes 2,3 g dexamethason-17-n-valerylcarbonat-21-p-chlorben-
zensulfonat med 460 mg natriumiodid og oparbejdes.
Der fås efter digereret med diisopropylether 2,0 g
25 amorft 21-desoxy-dexamethason-17-n-valerylcarbonat-21-
-iodid.
UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 12800$.
Beilsteinprøve: positiv.

Dexamethason-17-n-valerylcarbonat-21-p-chlorben-
30 zensulfonat fremstilles på samme måde ud fra dexametha-
son-17-n-valerylcarbonat og p-chlorbenzensulfonsyrechlor-
rid som beskrevet i tilslutning til eksempel 4 vedrørende
fremstillingen af prednisolon-17-ethylcarbonat-21-p-
-chlorbensulfonat.

Eksempel 33

- a) Til en opløsning af 10 g dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 200 ml absolut dimethylformamid sættes der 22 g tørt lithiumchlorid, og der omrøres i fra 1/2 til én time ved 100°C i nitrogenatmosfære. Efter udhældning af reaktionsopløsningen i ca. 1 liter kogsaltholdigt vand fås der en fældning, der skilles fra ved filtrering, vaskes med vand og tørres over P₂O₅ i vakuum. Den fremkomne, tørre fældning (7,4 g) chromatograferes på 500 g kiselgel (søjledimensioner 4,5 x 70 cm) med en blanding af toluen og eddikeester i det omtrentlige forhold 4:1. Eluaterne, der i tyndtlagschromatogrammet udviser en vidtgående ensartet R_F-værdi på R_F = 0,60, forenes og befries for opløsningsmiddel ved afdestillation. Remanensen omkrystalliseres fra en blanding af methanol og diisopropylether og giver 5,2 g 21-desoxy-dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-chlorid med smp. 190°C.
- 20 Karakteristiske IR-bånd: 3430, 1730, 1655, 1610, 1285 og 1260 cm⁻¹.
 Massespektrum: M⁺ = 496
 DC: R_F ≈ 0,63 (ingen biplotter)
 UV: λ_{max} = 239 nm; ε = 15600.
- 25 b) Til det samme fremgangsmådeprodukt med de samme data som angivet i eksempel 33 a) kommer man, når man i stedet for dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonatet anvender en ækvimolekylær mængde af dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-toluen-sulfonat ved reaktionen og omsætter og oparbejder på samme måde som beskrevet i eksempel 33 a).

Eksempel 34

- 35 Anvendes der ved reaktionen ifølge eksempel 33 a) i stedet for lithiumchloridet en ækvimolekylær mængde

lithiumbromid, og omsættes der på samme måde som der angivet, fås der efter udhældning af reaktionsblandingen i vand, frafiltrering af fældningen, vaskning med vand og tørring af fældningen over phosphorpentoxid i høj-
 5 vakuum ved 70°C 4,8 g 21-desoxy-dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-bromid med smp. 175-180°C.
 IR-bånd: 3430, 1730, 1660, 1610, 1270 cm⁻¹
 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15700$.
 Beilsteinprøve: positiv.

10

Eksempel 35

Til en opløsning af 2,3 g dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i 46 ml absolut ethylmethylketon sættes der 800 mg natriumiodid.
 15 Efter 2 timers kogning under tilbagesvaling indrøres der i 450 ml kogsaltholdigt vand, hvorved der fremkommer en fældning, som skilles fra ved filtrering. Efter vaskning med vand og tørring i vakuum over P₂O₅ digereres fældningen med diethylether, og der fås 2,0 g 21-des-
 20 oxy-dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-iodid.
 Karakteristiske IR-bånd: 3420, 1730, 1660, 1610 og 1270 cm⁻¹.
 DC: $R_f = \text{ca. } 0,50$ (løbemiddel = toluen:methanol:acetone = 80:20:5)
 25 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 14900$.
 Beilsteinprøve: positiv.

Eksempel 36

30 På samme måde som beskrevet i eksempel 4 omsættes 1 g dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat, hvorpå der oparbejdes, og der fås 21-desoxy-dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-fluorid.
 UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$; $\epsilon = 15100$.

35

Fremstilling af dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat

Til en opløsning af 3 g dexamethason-17-n-propylcarbonat i 35 ml absolut acetone og 12 ml absolut pyridin sættes der ved 0°C 2,6 g p-chlorbenzensulfonsyrechlorid. Efter 20 timers omrøring ved 0-22°C, idet temperaturen får lov at stige lidt efter lidt, udhældes der i vand, den udfældede olie skilles fra ved filtrering og optages i methylenchlorid, hvorpå der vaskes, og opløsningsmidlet inddampes i vakuum.

Der fås 3,8 g dexamethason-17-n-propylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat i form af et skum med blødgøringspunkt 87°C.

Massespektrum: $M^{\oplus} = 652$

IR: 3430, 1730, 1660, 1620-1600, 1370, 1260 og 1180 cm^{-1} .

UV: $\lambda_{\text{max}} = 232 \text{ nm}$; $\epsilon = 27900$.

Eksempel 37

20 21-Desoxy-21-fluor-dexamethason-17-ethylcarbonat

a) En opløsning af 0,5 g dexamethason-17,21-diethylorthocarbonat i 5 ml absolut dimethylformamid omrøres i 3 timer ved 25°C efter tilsætning af 0,7 ml trimethylsilylfluorid. Derefter indrøres der i 30 ml vand og ekstraheres med methylenchlorid. Efter flere ganges vask af de forenede methylenchloridekstrakter med vand koncentrerer den organiske fase til tørhed i vakuum. Destillationsremanensen opløses i en meget ringe mængde methylenchlorid og chromatograferes som sædvanlig på en søjle af 20 g kiselgel med methylenchlorid som elueringsmiddel. Der fås efter omkrystallisation fra en blanding af acetone og hexan 160 mg 21-desoxy-21-fluor-dexamethason-17-ethylcarbonat med smp. 167-170°C.

- 0 b) 500 mg Dexamethason-17-ethylcarbonat-21-methan-
sulfonat sættes til en forinden allerede i 35 minut-
ter ved stuetemperatur omrørt suspension af 73 mg
18-krone-6 og 95 mg kaliumfluorid i 4 ml acetonitril.
5 Dernæst omrøres der i 8 timer ved 80°C i en nitrogen-
atmosfære. Efter afkøling udrøres reaktionsblandingen
i 20 ml vand og oparbejdes som beskrevet under a).
Der fås 140 mg 21-desoxy-21-fluor-dexamethason-17-
-ethylcarbonat, som er identisk med det under a) frem-
10 komne produkt.

Eksempel 38

Såfremt der i eksempel 18 a) i stedet for dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat ved
15 reaktionen anvendes 17-ethylcarbonatet eller 17-n-propylcarbonatet eller 17-n-butylcarbonatet af prednison-,
cortisol-, cortison-, 6 α -methyl-prednisolon-, betamethason-, beclomethason-, 6 α -fluor-dexamethason-, 6 α -fluor-
-prednisolon-, 16 α - eller 16 β -methylprednisolon-, 6 α ,16 α -
20 eller β -dimethyl-prednisolon- eller 9 α -chlor-prednisolon-
-21-p-chlorbenzensulfonatet, og dette ligeledes bringes til
reaktion, hvorpå der oparbejdes og isoleres som i det
nævnte eksempel angivet, får man de tilsvarende 21-chlor-
-21-desoxy-17-alkyl-carbonat-corticoider af de angivne
25 corticosteroider.

Eksempel 39

Såfremt man i eksempel 19 i stedet for dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat ved
30 reaktionen anvender 17-ethylcarbonatet eller 17-n-propylcarbonatet eller 17-n-butylcarbonatet af prednison-,
cortisol-, cortison-, 6 α -methyl-prednisolon-, betamethason-, beclomethason-, 6 α -fluor-dexamethazon-, 6 α -fluor-
-prednisolon-, 16 α - eller 16 β -methylprednisolon-, 6 α ,16 α -
35 eller β -dimethylprednisolon- eller 9 α -chlorprednisolon-21-
-p-chlorbenzensulfonatet, idet man ligeledes bringer det til
reaktion, oparbejder og isolerer som beskrevet i det nævnte

0

eksempel, får man de tilsvarende 21-brom-21-desoxy-17-alkylcarbonat-corticoider af de angivne corticosteroider.

5

Eksempel 40

Såfremt man i eksempel 20 i stedet for dexamethason-17-ethylcarbonat-21-p-chlorbenzensulfonat ved reaktionen anvender 17-ethylcarbonatet eller 17-n-propylcarbonatet eller 17-n-butylcarbonatet af prednison-,
10 cortisol-, cortison-, 6 α -methyl-prednisolon-, betamethason-, beclomethason-, 6 α -fluor-dexamethason-, 6 α -fluor-prednisolon-, 16 α - eller 16 β -methylprednisolon-, 6 α ,16 α - eller β -dimethyl-prednisolon- eller 9 α -chlorprednisolon-21-p-chlorbenzensulfonatet, idet man ligeledes anvender
15 det til reaktionen, oparbejder og isolerer som angivet i det pågældende eksempel, får man de tilsvarende 21-iod-21-desoxy-17-alkylcarbonat-corticoider af de angivne corticosteroider.

20

Eksempel 41

21-Desoxy-21-chlor-dexamethason-17-ethylcarbonat og analoge præparater

En opløsning af 0,5 g dexamethason-17,21-diethyl-orthocarbonat i 5 ml absolut dimethylformamid eller
25 acetonitril omrøres i 16 timer ved 25°C efter tilsætning af 1 ml trimethylsilylchlorid. Dernæst indrøres der i 30 ml vand og ekstraheres med methylenchlorid. Efter flere ganges vaskning af de forenede methylenchlorid-ekstrakter med vand inddampes den organiske fase til tørhed i vakuum. Destillationsremanensen opløses i en meget ringe mængde methylenchlorid og chromatograferes på sædvanlig måde på en søjle af 20 g kiselgel med methylenchlorid som elueringsmiddel. Der fås efter omkrystallisation fra en blanding af acetone og hexan 170 mg 21-desoxy-
35 -21-chlor-dexamethason-17-ethylcarbonat med de samme data som angivet i eksempel 18 a).

0

Såfremt der ved reaktionen anvendes en tilsvarende
mængde dexamethason-17,21-di-n-propylorthocarbonat, og
reaktionen gennemføres på samme måde med trimethylsilyl-
chlorid, hvorpå der oparbejdes som ovenfor beskrevet,
5 fås der efter krystallisationen 21-desoxy-21-chlor-dexa-
methason-17-n-propylcarbonat med samme smeltepunkt som
angivet i eksempel 22 b).

På samme måde får man, når man ved reaktionen i
stedet for dexamethason-17,21-dialkylorthocarbonatet
10 hver gang anvender 0,5 g af prednisolon-17,21-diethyl-
- eller di-n-propylcarbonatet, efter omsætning på ana-
log måde, oparbejdning og isolering forbindelsen 21-
desoxy-21-chlor-prednisolon-17-ethylcarbonat hhv. 21-
-desoxy-21-chlor-prednisolon-17-n-propylcarbonat, som
15 hver gang med hensyn til alle data er identiske med de
tilsvarende fremgangsmådeprodukter, som fås ifølge
eksempel 1 hhv. 5 a).

20

25

30

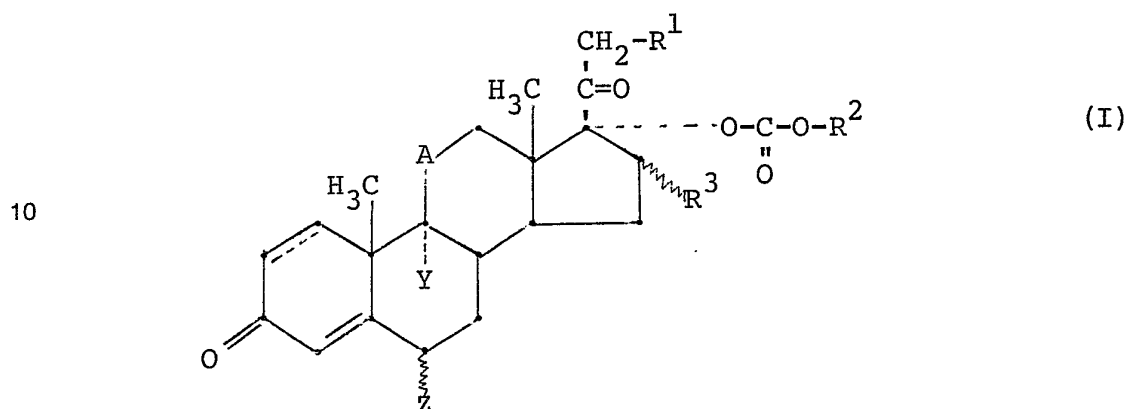
35

0

P a t e n t k r a v .

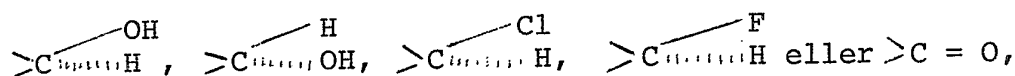
Analogifremgangsmåde til fremstilling af corticoid-
-21-halogen-17-alkyl-carbonater med den almene formel (I)

5



10

15 i hvilken A betegner grupperingerne



20 Y betyder hydrogen, fluor eller chlor,
Z betyder hydrogen, chlor, fluor eller en methylgruppe,
R¹ betyder fluor, chlor, brom eller iod,
R² betyder en alkylgruppe med 1-10 carbonatomer, og
R³ betyder hydrogen, α- eller β-stillet methyl, fluor eller
25 en eventuelt med 1 eller 2 fluoratomer substitueret methy-
lengruppe, og den stiplede linie betegner en fakultativ
binding, k e n d e t e g n e t ved, at man
a) omsætter et steroid-21-alkyl- eller -aryl-sulfonat-17-alkylcarbonat med den almene formel I, i hvilken R²,
30 R³, A, Y og Z har de ovenfor angivne betydninger, idet R¹
dog betyder en gruppe med formelen

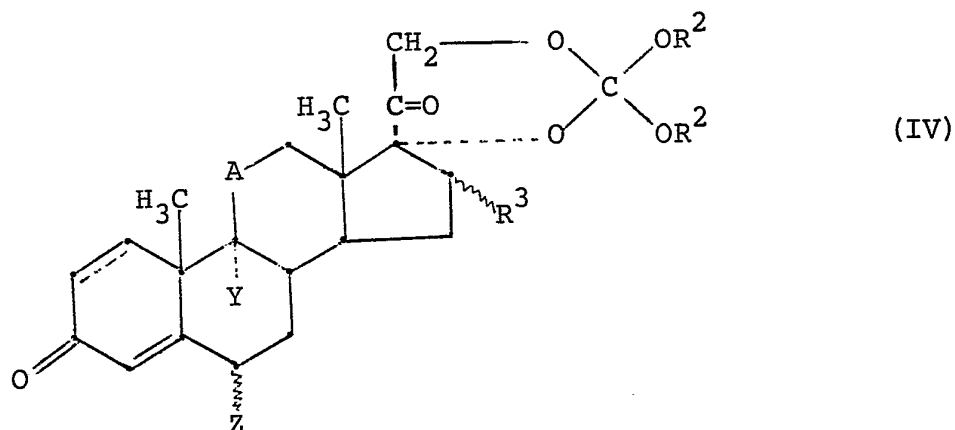


35

i hvilken R⁴ betyder C₁-C₄-alkyl, phenyl, methylphenyl, ethylphenyl, fluor-, brom- eller chlorphenyl eller nitro-

phenyl, med en halogenanion-leverende forbindelse i nærværelse af indifferente organiske opløsningsmidler, og eventuelt også vandige medier efter faseoverføringsmetoden, eller at man

b) omsætter et corticosteroid-17,21-dialkylorthocarbonat med den almene formel IV



i hvilken A, Y, Z, R^2 og R^3 har den ovenfor angivne betydning, med halogen-afgivende, uorganiske eller organiske syrehalogenider eller med triphenylmethylchlorid i indifferente organiske opløsningsmidler.