



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134747

(51) Int. Cl.² C 07 J 71/00

(21) Patensøknad nr. 1026/70
(22) Inngitt 19.03.70
(23) Løpedag 19.03.70

(41) Alment tilgjengelig fra 22.09.70
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 30.08.76
(30) Prioritet begjært 21.03.69, Frankrike, nr. 6908232

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye
cykliske acetalderivater av pregnan med anti-
inflammatorisk virkning.

(71)(73) Søker/Patenthaver ROUSSEL-UCLAF (société anonyme),
35, boulevard des Invalides,
F-Paris 7e,
Frankrike.

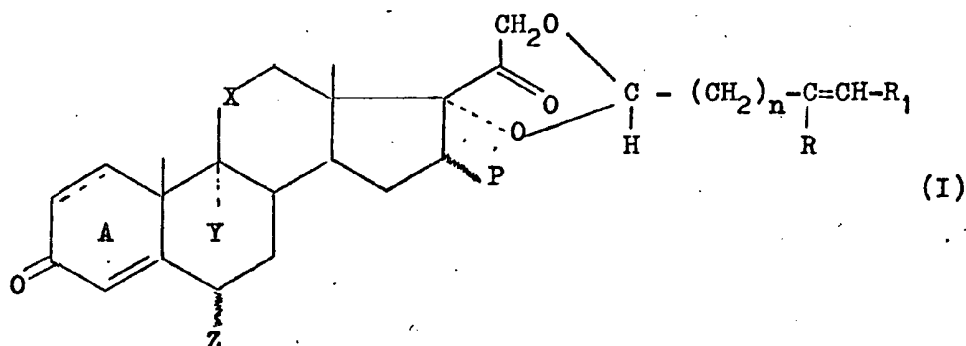
(72) Oppfinner JACQUES ROBERT BOISSIER, Paris,
ROGER RATOUIS, Saint Cloud,
Frankrike.

(74) Fullmektig Siv.ing. Rolf Dietrichson,
Onsagers Patentkontor, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

134747

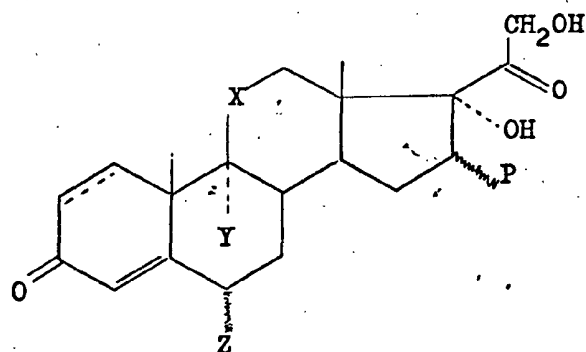
Den foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte til fremstilling av nye cykliske acetalderivater av pregnan med anti-inflammatorisk virkning og med den følgende generelle formel:



hvor X er en karbonylgruppe (CO), en metylengruppe (CH₂) eller en hydroksymetylengruppe (CHOH) hvis hydroksylradikal kan være i α- eller β-stillingen, Y er et hydrogenatom eller et fluoratom, Z er et hydrogenatom eller et metyl-radikal, P er et hydrogenatom eller et metylradikal, n er 0 eller 1, R er et hydrogenatom, et bromatom eller et alkylradikal med høyst 3 karbonatomer og R₁ er et hydrogenatom, et alkylradikal med høyst 3 karbonatomer, et karboksylradikal eller et alkoksykarbonylradikal hvis alkoksygruppe inneholder høyst 5 karbonatomer, og hvor den stiplede linje i ringen A i formelen angir valgfri tilstedeværelse av en dobbelt-binding.

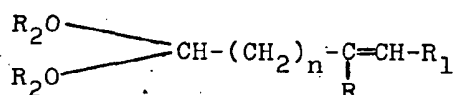
I henhold til oppfinnelsen er der skaffet en analogifremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med formelen 1, hvor et pregnan-derivat som har hydroksylradikaler i 17- og 21-stillingene og har følgende formel:

134747



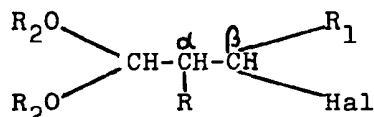
(III)

hvor X, Y, Z og P er som angitt ovenfor, i nærvær av en syrekatalysator omsettes med enten et dialkylacetal med formelen



(II)

hvor R, R₁ og n er som angitt ovenfor og R₂ er et alkylradikal med høyst 5 karbonatomer, eller, når n har verdien 0, med et β-halogenert dialkylacetal med formelen:



(IV)

hvor R, R₁ og R₂ er som angitt ovenfor og Hal er et brom- eller kloratom.

Ved omsetning av pregnanderivatet med dialkylacetalet II blir dette transacetalisert. Ved omsetning av pregnanderivatet med dialkylacetalet IV finner der samtidig sted en transacetaliseringsreaksjon og en dehydrohalogeneringsreaksjon mellom halogenatomet (Hal) og et hydrogenatom som er forbundet med det karbonatom som er substituert med radikalet R. Denne eliminasjon av et molekyl hydrohalogenidsyre (H-Hal) er fulgt av dannelse av en etylenisk dobbeltbinding.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel som er inert overfor reaksjonsbestanddelene, f.eks. benzen, toluen, xylen, dimetylformamid, dioksan eller tetrahydrofuran. Syrekatalysatoren er fortrinnsvis en organisk syre, f.eks. p-toluensulfonsyre, monokloreddiksyre, oksalsyre eller tri-fluoreddiksyre. Den temperatur som reaksjonen utføres ved, er avhengig av reaktiviteten av dialkylacetalet og pregnanderivatet. I praksis blir omsetningen vanligvis

utført ved en temperatur i området fra værelsetemperatur til kokepunktet av reaksjonsblandingen. Reaksjonstiden avhenger også av reaktiviteten av forbindelsene. I praksis er reaksjonstiden mellom 1 og 96 timer.

Når reaksjonen er fullført, blir oppløsningsmiddelet og den alkohol med formelen R_2OH og eventuelt den hydrohalogenidsyre med formelen $H-Hal$ som dannes under reaksjonen, fjernet ved fordampning under vakuum, og det ønskede produkt med formelen I oppnås i form av et fast residuum som renses ved vanlige fremgangsmåter, f.eks. ved kromatografi eller krystallisasjon.

For oppnåelse av produkter med den generelle formel I hvor R_1 er et karboksylradikal, er det spesielt fordelaktig å anvende en fremstillingsprosess hvor der først fremstilles en forbindelse med formelen I hvor R_1 er et alkoksykarbonylradikal, hvorefter denne forbindelse I omsettes med et alkalisk middel og det resulterende produkt til slutt behandles med en syre eller en ionevekslerharpiks for å frigjøre karboksylfunksjonen.

Under de foretrukne betingelser for utførelse av denne fremgangsmåte blir der som alkalisk middel valgt et hydroksyd, et karbonat eller et alkalimetall-bikarbonat, f.eks. natriumhydroksyd, natriumkarbonat eller natriumbikarbonat. Omsetningen utføres i et oppløsningsmiddel som tillater reaksjonsblandingen å homogeniseres, f.eks. vandig metanol, og ved reaksjonsblandingen kokepunkt. Når reaksjonen er fullført, blir reaksjonsblandingen fordampet under vakuum til den er tørr. Den ønskede forbindelse med formelen I blir så oppnådd i form av sitt alkalimetallsalt. Den frie syre blir deretter dannet ved vanlige fremgangsmåter, f.eks. ved innvirkning av en syre (f.eks. svovelsyre) eller ved at saltet føres over en ionevekslerharpiks.

De nye pregnanderivater med den generelle formel I er meget anvendelige for terapeutisk behandling av mennesker og dyr, spesielt på grunn av deres bemerkelsesverdige antiinflammatoriske virkning.

Et farmakologisk studium av disse derivater på dyr har vist deres tymolytiske virkning. Denne ble fastslått på rotter i henhold til teknikken til N.R. Stephenson (J. Pharm. Pharmacol. 1960, 12, 411-415). Forskjellige doser av produktene ble injisert subkutant i form av en oppløsning eller suspensjon i jordnøttolje hver morgen og kveld i 3 dager. Dyrene ble drept den fjerde dag. Tymuskjertlene ble fjernet og vekten fastslått i milligram pr. 100 gram legemsvekt. En lignende fremgangsmåte ble utført på kontrollgrupper. Den prosentuelle

134747

invолusjon av tymuskjertelen hos de behandlede dyr ble bedømt i forhold til gjennomsnittsverdien av tymusvekten hos kontrollerdyrene. De oppnådde resultater er angitt i tabell 1 som en funksjon av de tilførte doser. Resultatene viser at de nye derivater av pregnan har en meget markert tymolytisk virkning.

Virkningen av det produkt som vil bli beskrevet i eksempel 9 nedenfor, på glykogen i leveren ble videre studert, og produktet ble funnet å medføre en markert økning i glykogennivået.

Som følge av den interessante farmakologiske virkning av produktene med formelen I, er disse meget nyttige medikamenter og spesielt antiinflammatoriske medikamenter for behandling av mennesker og dyr.

Produktene kan f.eks. anvendes på mennesker, f.eks. ved behandling av akutte eller kroniske reumatiske sykdommer, hudbetennelser, astma og virushepatitt. Den aktive dose varierer alt etter det anvendte produkt, det behandlede individ, sykdommen og administreringsmåten og kan f.eks. være mellom 1 og 100 mg pr. dag ved oral administrering til mennesker.

Som legemidler kan produktene med formelen I administreres parenteralt, gjennom fordøyelseskanalen eller lokalt.

De farmasøytiske sammensetninger kan inneholde minst ett av produktene med formelen I som aktiv bestanddel. Slike farmasøytiske sammensetninger egner seg for administrering og kan f.eks. være flytende eller faste og foreligge i de farmasøytiske former som er alminnelig anvendt i medisiner for mennesker eller dyr, f.eks. vanlige eller sukkerbelagte tabletter, kapsler, kornformede stoffer, oppløsninger, siruper, suppositorier, injeksjonsmidler, salver, kremer, gelélignende masser eller aerosoler. Disse fremstilles på vanlige måter. Den eller de aktive bestanddeler kan innlemmes i sammensetningene ved hjelp av de vanlige hjelpemidler som anvendes i farmasøytiske sammensetninger, f.eks. talkum, gummiarabikum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke vandige bærere, animalske eller vegetabiliske fettstoffer, parafinderivater, glykoler, forskjellige fukte-, dispergerings- og emulgeringsmidler og conserveringsmidler.

Den kjemiske nomenklatur som anvendes i den foreliggende fremstilling, er den som er fastlagt av International Union of Pure and Applied Chemistry (I.U.P.A.C.), J.A.C.S. (1960), 82, 5,577.

En del ikke-begrensende eksempler på oppfinnelsen vil nå bli anført.

134747

Tabell 1

Produkt beskrevet i eksempel nr.	Prosentuell tymusinvолusjon i avhengig- het av tilførte doser i mg pr. kg			
	100	10	1	0,1
4		59	16,5	
5	39	14	12	0
6	57	32	16	11
7	77	76	14	0
8	84	71	53	5
9		85	79	26
10	83	73	65	48
15	30	10	7	19
16	16	4	11	14
17	69	74	68	7

EKSEMPEL 1 - 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

En blanding av 5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion, 12 g (0,092 mol) 1,1-dietoksy-2-propen og 500 ml vannfritt benzen inneholdende 12,5 mg p-toluensulfonsyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i en time. Etter avkjøling ble der tilsatt noen dråper pyridin, og oppløsningsmiddelet ble fordampet under vakuum. Residuet ble rørt ut i heksan, det oppnådde utfelte produkt ble filtrert fra og rekrySTALLISERT fra eter, og 17,21-(2-propenyliden-dioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion ble oppnådd i form av hvite krystaller. Smeltepunkt: 147°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +179^{\circ} (c = 1, \text{CHCl}_3).$$

Analyse: C₂₄ H₃₀ O₅

	C	H
Beregnet %	72,3	7,6
Funnet %	72,2	8,0

EKSEMPEL 2 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

En blanding av 5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion, 12 g (0,092 mol) 1,1-dietoksy-2-propen og 500 ml vannfritt benzen inneholdende 12,5 mg monokloreddiksyre ble holdt på kokepunktet under tilbakeløp i 96 timer. Det dannede etanol ble dreve ut azeotropisk. Etter avkjøling ble oppløsningsmiddelet fordampet under vakuum etter tilsetning av noen få dråper pyridin. Det over-skytende 1,1-dietoksy-2-propen ble fjernet ved vasking med heksan, og det oppnådde residuum oppløst i en blanding av 95 deler benzen og 5 deler eter ble kromatografert over 50 g aktivert magnesiumsilikat.

134747

Produktet ble eluert med den samme blanding av benzen og eter, eluatet ble konsentrert, og det faste residuum ble rekrystallisert fra eter. 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion ble oppnådd i form av hvite krystaller. Smeltepunkt: 147°C i et åpent kapillarrør. Produktet er det samme som det som er beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 3 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men under anvendelse av 0,5 g (0,00144 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,20-dion ble der oppnådd 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20 dion i form av hvite krystaller etter rekrystallisasjon fra eter. Smeltepunkt: 150°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +112^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₄ H₃₂ O₄

		C	H
Beregnet %		75,0	8,4
Funnet %		75,0	8,5

EKSEMPEL 4 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion

Under anvendelse av den samme fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 1,5 g (0,0042 mol) 17,21-dihydroksy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion ble der oppnådd 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion i form av hvite krystaller etter rekrystallisasjon fra eter. Smeltepunkt: 170-172°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +156^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₄ H₂₈ O₅

		C	H
Beregnet %		72,7	7,1
Funnet %		72,7	7,1

EKSEMPEL 5 17,21-(2-butenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion ble suspendert i en blanding av 500 ml vannfritt benzen, 12,5 mg p-toluen-sulfonsyre og 12 g (0,083 mol) 1,1-dietoksy-2-buten. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 24 timer. Oppløsningsmiddelet ble fordampet under vakuum etter tilsetning av noen få dråper pyridin, og residuet ble kromatografert over 150 g aktivert

134747

magnesiumsilikat. Produktet ble eluert med en blanding av 9 deler benzen og 1 del eter. Ved konsentrasjon av eluatet ble der oppnådd 17,21-(2-butenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller. Smeltepunkt 167-169°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +150^{\circ}2 \quad (c = 0,4, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₅ H₃₂ O₅

	C	H
Beregnet %	72,8	7,8
Funnet %	72,4	8,1

EKSEMPEL 6 17,21-(3-butenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Ved anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, og under anvendelse av 5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion og 8 g (0,0555 mol) 1,1-dietoksy-3-buten ble der oppnådd 17,21-(3-butenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller etter kromatografering over aktivert magnesiumsilikat og rekrySTALLISASJON fra eter. Smeltepunkt: 164-170°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +146^{\circ}2 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₅ H₃₂ O₅

	C	H
Beregnet %	72,8	7,8
Funnet %	72,8	7,8

EKSEMPEL 7 11β-hydroksy-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20-dion

En blanding av 10 g (0,0276 mol) 11β,17,21-trihydroksy-pregn-4-en-3,20-dion, 3,6 g (0,0276 mol) 1,1-dietoksy-2-propen og 2 l vannfritt benzen inneholdende 25 mg p-toluensulfonsyre ble holdt kokende under tilbakeløp i 27 timer. Etter avkjøling ble det uoppløselige produkt filtrert fra. Oppløsningsmiddelet ble fordampet under vakuum etter tilsetning av noen få dråper pyridin. Residuet ble rørt opp med heksan, og det oppnådde utfelte produkt ble filtrert fra og tatt opp i benzen. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet kromatografert over 300 g aktivert magnesiumsilikat. Produktet ble eluert med en blanding av 9 deler benzen og 1 del eter. Etter konsentrering av eluatet ble der isolert et krystallinsk produkt som ble rekrySTALLISERT fra eter. 11β-hydroksy-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20-dion ble oppnådd i form av hvite krystaller. Smeltepunkt: 166°C i et åpent kapillarrør.

134747

8

$$[\alpha]_D^{25} : +135^{\circ}5 \quad (c = 0,8, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: $\text{C}_{24} \text{H}_{32} \text{O}_5$

	C	H
Beregnet %	72,0	8,1
Funnet %	72,0	8,1

EKSEMPEL 8 11 β -hydroksy-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 7, men med utgangspunkt i 4 g (0,0111 mol) 11 β -17,21-tri-hydroksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion og etter en tilbaketilbakepustid på 40 timer ble der oppnådd 11 β -17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion i form av hvite krystaller etter rekrystallasjon fra eter. Smeltepunkt: 160°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +97^{\circ}4 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: $\text{C}_{24} \text{H}_{30} \text{O}_5$

	C	H
Beregnet %	72,3	7,6
Funnet %	72,2	7,8

EKSEMPEL 9 9-fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17,21-(2-propenyliden-dioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 7, men med utgangspunkt i 4 g (0,0102 mol) 9-fluor-11 β -17,21-trihydroksy-16 α -metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion og 1,56 g (0,012 mol) 1,1-dietoksy-2-propen ble der oppnådd 9-fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion i form av hvite krystaller etter kromatografering i benzen over 30 g aktivert magnesiumsilikat og rekrystallasjon fra en blanding av aceton og heksan. Smeltepunkt: 225-229°C i et kapillarrør som var forseglet under vakuum.

$$[\alpha]_D^{25} : +63^{\circ}2 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: $\text{C}_{25} \text{H}_{31} \text{FO}_5$

	C	H
Beregnet %	69,7	7,3
Funnet %	69,7	7,5

134747

EKSEMPEL 10 11 β -hydroksy-6 α -metyl-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 7, men med utgangspunkt i 2,5 g (0,0067 mol) 11 β -17,21-trihydroksy-6 α -metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion og etter en tilbake-løpstime på 55 timer ble der oppnådd 11 β -hydroksy-6 α -metyl-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion etter rekrySTALLISERING fra 95% 's etanol. Smeltepunkt: 230-232°C i et kapillarrør forseglet under vakuum.

$$[\alpha]_D^{25} : +114^{\circ}5 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₅ H₃₂ O₅

	C	H
Beregnet %	72,8	7,8
Funnet %	72,9	7,9

EKSEMPEL 11 9-fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17,21-(2-propenyliden-dioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion

En blanding av 2 g (0,0051 mol) 9-fluor-11 β -17,21-trihydroksy-16 α -metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion, 5 g (0,03 mol) 3-klor-1,1-dietoksypropen og 200 ml vannfritt benzen inneholdende 5 mg p-toluen-sulfonsyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling ble noen få dråper pyridin tilsatt og oppløsningsmiddelet fordampet. fra under vakuum. Residuet ble vasket med heksan for å fjerne over-skytende 3-klor-1,1-dietoksypropan, og etterat residuet var blitt oppløst i en blanding av benzen og eter, ble det kromatografert over 60 g aktivert magnesiumsilikat. Produktet ble eluert med den samme blanding, og et krystallinsk produkt ble oppnådd ved konsentrering. Dette krystallinske produkt ble rekrySTALLISERT fra en blanding av aceton og eter. 9-fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17,21-(2-propenyliden-dioksy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion ble på denne måte oppnådd i form av hvite krystaller. Smeltepunkt 225-228°C i et kapillarrør forseglet under vakuum.

Dette produkt er det samme som det som er beskrevet i eksempel 9.

EKSEMPEL 12 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 11, men med utgangspunkt i 5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion ble der oppnådd 17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion etter kromatografering over 50 g aktivert magnesiumsilikat i en blanding av 9 deler benzen og 1 del eter og

134747

10

rekrySTALLisasjon fra eter. Smeltepunkt: 147°C i et åpent kapillarrør. Dette produkt er det samme som det som er beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 13 11β-hydroksy-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 11, men med utgangspunkt i 5 g (0,0138 mol) 11β-17,21-trihydroksy-pregn-4-en-3,20-dion og 2,3 g (0,0138 mol) 3-klor-1,1-dietoksy-propan ble der oppnådd 11β-hydroksy-17,21-(2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,20-dion etter kromatografering i benzen over 50 g aktivert magnesiumsilikat og rekrySTALLisasjon fra eter. Smeltepunkt: 166°C i et åpent kapillarrør.

Dette produkt er det samme som det som er beskrevet i eksempel 7.

EKSEMPEL 14 17,21-(2-brom-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 11, og med utgangspunkt i 5 g (0,0139 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion og 12 g (0,0415 mol) 2,3-dibrom-1,1-dietoksy-propan ble der oppnådd 17,21-(2-brom-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller etter kromatografering over aktivert magnesiumsilikat og rekrySTALLisasjon fra etanol. Smeltepunkt: 179°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +139^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₄ H₂₉ BrO₅

	C	H	Br
Beregnet %	60,4	6,1	16,8
Funnet %	59,6	6,5	16,3

EKSEMPEL 15 17,21-(3-etoksykarbonyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 3 g (0,00835 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion og 5 g (0,0248 mol) etyl-4,4-dietoksykrotonat ble der oppnådd 17,21-(3-etoksykarbonyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller etter kromatografering over aktivert magnesiumsilikat og rekrySTALLisering fra en blanding av eter og pentan. Smeltepunkt: 85°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +144^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₇ H₃₄ O₇

134747

	C	H
Beregnet %	68,9	7,3
Funnet %	68,5	7,2

EKSEMPEL 16 17,21-(3-butoksykarbonyl-2-metyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 15 g (0,0417 mol) 17,21-dihydroksy-pregn-4-en-3,11,20-trion og 23 g (0,093 mol) butyl-3-dietoksymetyl-krotonat ble der oppnådd 17,21-(3-butoksykarbonyl-2-metyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller etter kromatografering over aktivert magnesiumsilikat og rekrystallisering fra eter. Smeltepunkt: 150°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +120^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₃₀ H₄₀ O₇

	C	H
Beregnet %	70,3	7,9
Funnet %	70,2	8,0

EKSEMPEL 17 17,21-(3-butoksykarbonyl-2-metyl-2-propenylidendioksy)-9-fluor-11β-hydroksy-16α-metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 1, men med utgangspunkt i 2,8 g (0,00585 mol) 9-fluor-11β-17,21-trihydroksy-16α-metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion og 3,7 g (0,0152 mol) butyl 3-dietoksymetylkrotonat ble der oppnådd 17,21-(3-butoksykarbonyl-2-metyl-2-propenylidendioksy)-9-fluor-11β-hydroksy-16α-metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion i form av hvite krystaller etter kromatografering over aktivert magnesiumsilikat og rekrystallisering fra en blanding av aceton og heksan. Smeltepunkt: 67-70°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +41^{\circ}3 \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₃₁ H₄₁ F O₇

	C	H
Beregnet %	68,4	7,6
Funnet %	67,0	8,0

EKSEMPEL 18 17,21-(3-karboksy-2-metyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

En blanding av 2 g (0,004 mol) 17,21-(3-butoksykarbonyl-2-metyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion og 672 mg (0,008 mol)

134747

natriumbikarbonat i 200 ml metanol og 20 ml vann ble kokt under tilbakeløpskjøling i 20 timer. Oppløsningsmidlene ble fjernet ved fordampning under vakuum til tørr tilstand. Det oppnådde residuum ble tatt opp i 200 ml vann, og svoveldioksyd ble ført gjennom denne oppløsning. Det dannede utfelte produkt ble ekstrahert med etylacetat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet ved fordampning under vakuum til tørr tilstand, og 17,21-(3-karboksy-2-metyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion ble oppnådd i form av hvite krystaller. Smeltepunkt: 120°C i et åpent kapillarrør.

$$[\alpha]_D^{25} : +138^{\circ} \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₆ H₃₂ O₇

	C	H
Beregnet %	68,4	7,1
Funnet %	68,2	7,2

Eksempel 19 17,21-(3-karboksy-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion

Under anvendelse av den fremgangsmåte som er beskrevet i eksempel 18, men med utgangspunkt i 4,7 g (0,01 mol) 17,21-(3-etoksy-karbonyl-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion ble der oppnådd 17,21-(3-karboksy-2-propenylidendioksy)-pregn-4-en-3,11,20-trion i form av hvite krystaller. Smeltepunkt: 150°C i et åpent kapillarrør.

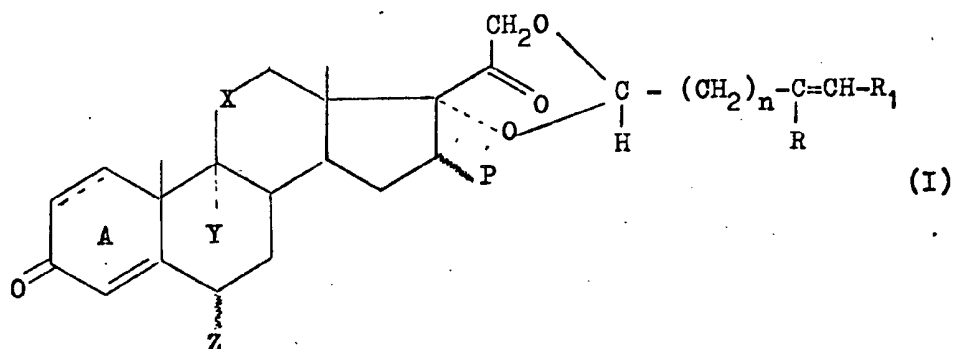
$$[\alpha]_D^{25} : +176^{\circ}8 \quad (c = 0,9, \text{CHCl}_3)$$

Analyse: C₂₅ H₃₀ O₇

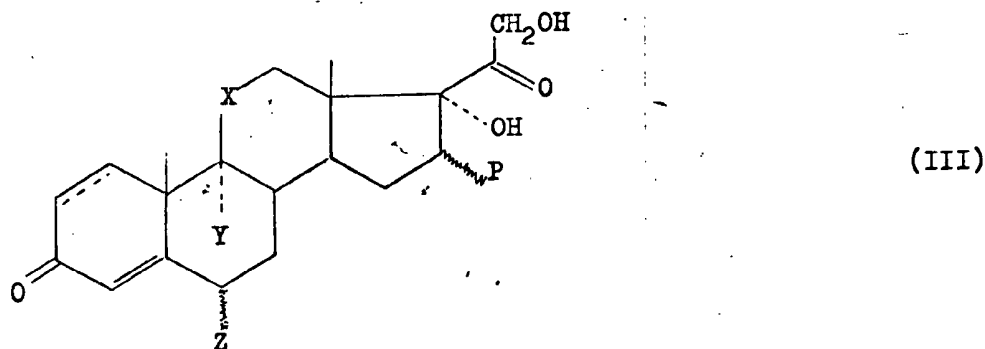
	C	H
Beregnet %	67,9	6,8
Funnet %	67,9	6,9

P a t e n t k r a v :

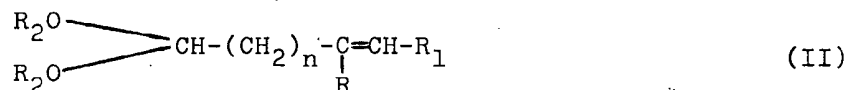
Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye cykliske acetal-derivater av pregnan med antiinflammatorisk virkning og med den generelle formel:



hvor X er en karbonylgruppe (CO), en metylengruppe (CH₂) eller en hydroksymetylengruppe (CHOH) hvis hydroksylradikal kan være i α- eller β-stillingen, Y er et hydrogenatom eller et fluoratom, Z er et hydrogenatom eller et metylradikal, P er et hydrogenatom eller et metylradikal, n er 0 eller 1, R er et hydrogenatom, et bromatom eller et alkylradikal med høyst 3 karbonatomer og R₁ er et hydrogenatom, et alkylradikal med høyst 3 karbonatomer, et karboksylradikal eller et alkoksykarbonylradikal hvis alkoksygruppe inneholder høyst 5 karbonatomer, og hvor den stiplede linje i ringen A i formelen angir valgfri tilstedeværelse av en dobbelt-binding, k a r a k - t e r i s e r t v e d at et pregnanderivat med formelen:



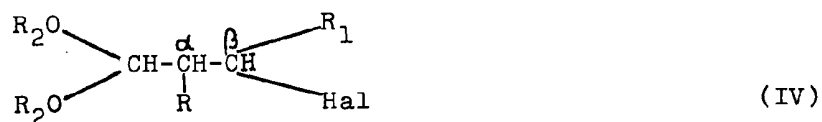
hvor X, Y, Z og P er som angitt ovenfor, i nærvær av en syrekatalysator omsettes med enten et dialkylacetal med formelen



134747

14

hvor R , R_1 og n er som angitt ovenfor og R_2 er et alkylradikal med høyst 5 karbonatomer, eller, når n har verdien 0, med et β -halogenert dialkylacetal med formelen:



hvor R , R_1 og R_2 er som angitt ovenfor og Hal er et brom- eller kloratom.