

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146097 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 5155/80 (51) Int.Cl.³: C 07 J 1/00
(22) Indleveringsdag: 03 dec 1980 C 07 J 5/00
(41) Alm. tilgængelig: 11 jun 1981 C 07 J 13/00
(44) Fremlagt: 27 jun 1983 C 07 J 63/00
(86) International ansøgning nr.: –
(30) Prioritet: 10 dec 1979 DE 2950026

(71) Ansøger: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Berlin und Bergkamen, 1 Berlin 65, DE.

(72) Opfinder: Paul-Eberhard *Schulze; DE, Ulrich *Kerb; DE.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 11-ketosteroider eller 11-keto-D-homosteroider

(57) Sammendrag: 5155-80

11-ketosteroider fremstilles ud fra tilsvarende 9 α -halogen-11 β -hydroxysteroider ved, at man opvarmer udgangssteroidet i et inaktivt aprot, højt kogende opløsningsmiddel til 180°-350°C, fortrinsvis 200-300°C. Fremgangsmåden udmerker sig ved at foregå i et enkelt trin, og ved at afspaltet hydro-genhalogenid undviger fra reaktionsvæsken, således at neutralisation ikke er nødvendig.

DK 146097 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af 11-ketosteroider eller 11-keto-D-homosteroider ud fra 9α -halogen-11 β -hydroxysteroider eller 9α -halogen-11 β -hydroxy-D-homosteroider, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Med halogen skal forstås chlor eller brom.

Forbindelserne, der kan fremstilles ifølge opfindelsen, er enten selv kendte biologisk virksomme forbindelser eller tjener som mellemprodukter til fremstillingen af sådanne forbindelser.

11-keto-5 α -pregnaner og deres D-homoanaloge kendes således som i.v.-anæstetika.

Cortisonet og andre cortikoider kan således fremstilles ved sidekædeopbygning af 4-androsten-3,11,17-trionet.

Ifølge de kendte metoder fås 11-ketosteroider af de tilsvarende $\Delta^9(11)$ -steroider, hvorhos bromhydrinet først dannes med bromundersyrling, 9α -bromatomet derpå fjernes reduktivt med f.eks. tributyltinhydrid, og endelig 11 β -hydroxyforbindelsen bliver oxideret til 11-ketoforbindelsen.

De kendte kemiske metoder har dog den ulempe, at de enten forløber over flere trin eller giver utilfredsstillende udbytter.

Forløbet af reaktionen ifølge opfindelsen var for såvidt overraskende, da man ville vente, at der ved opvarmning til temperaturer over de pågældende forbindelsers smeltepunkt ville optræde termiske dekomponeringer og omløjninger. Der måtte også forventes ganske andre reaktioner. Ved opvarmning af 9α -chlor-11 β -hydroxy- $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroider i nærværelse af kaliumacetat eller -carbonat får man f.eks. de tilsvarende 9 β ,11 β -epoxy- $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroider (Fieser & Fieser, Steroids, 1961, side 743). Eller der fås Δ^9 -11-hydroxysteroider ved opvarmning i collidin eller pyridin (DE offentliggørelsesskrift nr. 2.817.081).

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås sterisk homogene forbindelser.

De som udgangsmateriale anvendte 9 α -halogen-11 β -hydroxysteroider kan i sig selv være substitueret yderligere.

Som substituentter kommer f.eks. lavere alkylgrupper såsom methyl i 2-, 6-, 16-, 18- og 21-stillingen og hydroxygruppen i 3-stillingen på tale. Et yderligere halogenatom såsom fluor eller chlor kan findes i 6-stillingen. Også alkynylgrupper såsom ethynylgruppen i 17-stillingen og ketogrupeer kan imidlertid også findes i 3- eller 20-stillingen. En methylengruppe kan være i 1,2- og/eller 6,7-stillingen. Dobbeltbindinger kan findes i 1-, 4-, 5- og/eller 6-stillingen. Acyloxygrupper kan optræde i 3- og/eller 21-stillingen. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ikke begrænset til steroider af cyklopentanphenanthrenrækken. Den kan også anvendes på steroider af D-homorækken.

Såfremt der i 17 α -stillingen er en acyleret hydroxygruppe, kan denne under reaktionsbetingelserne ifølge opfindelsen afspaltes under dannelse af en Δ^{16} -dobbeltbinding.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres således, at man opløser udgangsmaterialet i det ifølge opfindelsen anvendte opløsningsmiddel og opvarmer ved temperaturer på 180-350°C, fortrinsvis 200-300°C i et tidsrum fra 3 min. til 20 min.

Egnede opløsningsmidler til gennemførelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er inaktive, højt kogende aprotiske opløsningsmidler såsom f.eks. biphenyl, biphenylenoxid, dibenzylbenzen, oligoglycoldimethylethere såsom di-, tri- og polyglycol-200-dimethylenethere samt poly-C₄₋₈-alkandioldimethylethere og deres indbyrdes blandinger. Disse væsker er for tiden i handelen. Under navnet "Dowtherm" [®] A fås en eutektisk blanding af biphenyl og dibenzofuran (omtrentlig kogepunkt 285°C), under navnet "Marlotherm" [®] S dibenzylbenzen-isomerblandinger (omtrentlig kogepunkt 390°C) og under betegnelsen polyglycol-200-dimethylether, en homolog blanding af pentaethylenglycoldimethylether CH₃O(CH₂CH₂O)_nCH₃, n = 2-10 (kogepunktsinterval 240-350°C).

Det ifølge opfindelsen anvendte opløsningsmiddel anvendes i en mængde på 2-50, fortrinsvis 5-20 vægtdele beregnet på mængden af udgangsmaterialet.

5 Reaktionen ifølge opfindelsen kan gennemføres ved atmosfærisk tryk. Til varmfølsomme stoffer såsom f.eks. ved $\Delta^{1,4}$ -steroider med et halogenatom i 6-stillingen anbefales det at arbejde ved reduceret tryk. Det i praksis anvendelige tryk ligger ved 1-30 mm Hg.

10 Det er hensigtsmæssigt at opvarme reaktionsblandingen under en beskyttelsesgasatmosfære såsom f.eks. nitrogen for at udelukke indvirkningen af oxygen. Også tilførslen af fast stof sker fortrinsvis under beskyttelsesgas til det forud til den ønskede temperatur indstillede opløsningsmiddel. Forløbet af termolysen kan let følges tyndtlagskromatografisk. Efter 15 endt reaktion afkøles reaktionsblandingen, og den oparbejdes på sædvanlige måde såsom ved filtrering, vaskning og eluering.

20 En foretrukket oparbejdningsform er fjernelsen af opløsningsmidlet ved vanddampdestillation, tørring af resten og omkrystallisation.

Generelt set har fremgangsmåden ifølge opfindelsen den fordel, at den består af en helt enkel behandling. Stoffer opvarmes i opløsningsmidlet og adskilles efter reaktionen igen fra opløsningsmidlet.

25 En yderligere fordel ved fremgangsmåden består i at afspaltet halogenhalogenid eller let flygtige organiske syrer, såsom eddike- eller propionsyre, undviger fra reaktionsvæsken ved opvarmningen. En neutralisation er ikke nødvendig. Syrekatalyserede oplejringer, såsom f.eks. dienonphenol-omlejringen af $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroider, kan slet ikke først optræde. 30

De følgende eksempler skal belyse fremgangsmåden ifølge op-

findelsen.

Eksempel 1

1 g 9 α -chlor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion omrøres i 4 ml "Marlotherm" [®] S i 5 min. ved 300°C oliebadtemperatur under argon. Efter afkøling fortyndes med toluen og kromatograferes på silicagel. Der fås således 650 mg 16 α -methyl-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion.

Smeltepunkt 201-202,5°C (acetone/hexan).

10 Eksempel 2

3 g 9 α -chlor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion omrøres i 10 ml polyglycol-200-dimethyl-ether (kogepunktsinterval 240-350°C) i 8 min. ved 300°C oliebadtemperatur under argon. Efter afkøling hældes i 200 ml isvand, og det udfældede produkt suges fra og tørres. Efter omkrystallisation fra acetone/hexan fås 1,4 g 16 α -methyl-21-trimethylacetoxy-1,4-pregnadien-3,11,20-trion, som er identisk med den ifølge eksempel 1 fremstillede forbindelse.

Eksempel 3

20 1 g 9 α -chlor-17 α ,21-dipropionyloxy-11 β -hydroxy-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion tilsættes i fast form til 10 ml til 280°C forud opvarmet "Marlotherm" [®] under omrøring og nitrogengastilførsel. Temperaturen holdes i 4 min. og får derpå lov til at falde. Opløsningen kromatograferes på silicagel. Med hexan elueres først "Marlotherm" [®] og derpå kromatograferes med hexan/eddikeester (0-30%). Der fås 730 mg 16 β -methyl-21-propionyloxy-1,4,16-pregnatrien-3,11,20-trion (92% af det teoretiske udbytte) med smeltepunkt 173-178°C.

UV: $\epsilon_{243} = 19600$

Eksempel 4

1 g 9 α -brom-11 β -hydroxy-4-androsten-3,17-dion omrøres i 5 ml "Dowtherm" [®] A i 3 min. ved 250°C under en argongas. Til oparbejdning fjernes opløsningsmidlet ved vanddampdestillation, og resten tørres og omkrystalliseres fra methylenchlorid/iso-propylether. Der fås 635 mg 4-androsten-3,11,17-trion med smeltepunkt 214-216°C.

Eksempel 5

Analogt som beskrevet i eksempel 4 fremstilles af 9 α -brom-3 α -acetoxyl-11 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-on og af 9 α -brom-3 α -acetoxyl-11 β -hydroxy-D-homo-5 α -pregnan-20-on henholdsvis 3 α -acetoxyl-5 α -pregnan-11,20-dion med smeltepunkt 143-145°C (85% af det teoretiske udbytte) og 3 α -acetoxyl-D-homo-5 α -pregnan-11,20-dion med smeltepunkt 182,5-183,5°C (90% af det teoretiske udbytte).

15 Eksempel 6

1,5 g 9 α -brom-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-trimethylacetoxyl-1,4-pregnadien-3,20-dion overføres i 20 ml "Marlotherm" [®] S ved 220°C og opvarmes i 15 min. i et vakuum på 19 mm Hg til kogning [Kp₁₉ = 242°C]. Efter afkøling fortyndes med methylenchlorid og kromatograferes på silicagel. Der fås 920 mg 6 α -fluor-16 α -methyl-21-trimethylacetoxyl-1,4-pregnadien-3,11,20-trion med smeltepunkt 226-227°C.

P a t e n t k r a v .

25 Fremgangsmåde til fremstilling af 11-ketosteroider eller 11-keto-D-homosteroider ud fra 9 α -halogen-11 β -hydroxysteroider eller 9 α -halogen-11 β -hydroxy-D-homosteroider, k e n d e t e g n e t ved, at udgangssteroidet opvarmes i et inaktivt, aprotisk, højt kogende opløsningsmiddel til 180-350°C, fortrinsvis 200-300°C.

Fremdragne publikationer: