

NORGE

Utlegningskrift nr. 126737

Int. Cl. C 07 c 169/30 Kl. 12 o-25/05



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 160.020 Inngitt 11.10.1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 19.3.1973

Prioritet begjært fra: 13.10.1964 Tyskland,
Sch. 35945

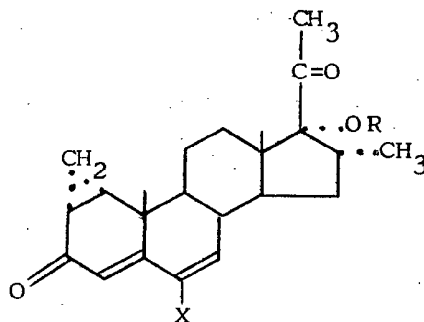
Schering Aktiengesellschaft, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65 og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Tyskland.

Oppfinnere: Josef Hader, Horandweg 48, 1 Berlin 28,
Friedmund Neumann, Lupsteinerweg 58, 1 Berlin 37 og
Rudolf Wiechert, Erdenstr. 36, 1 Berlin 39, Tyskland.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 6-halogen-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dioner og deres 17-estere.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 6-halogen-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dioner og deres 17-estere med den generelle formel:



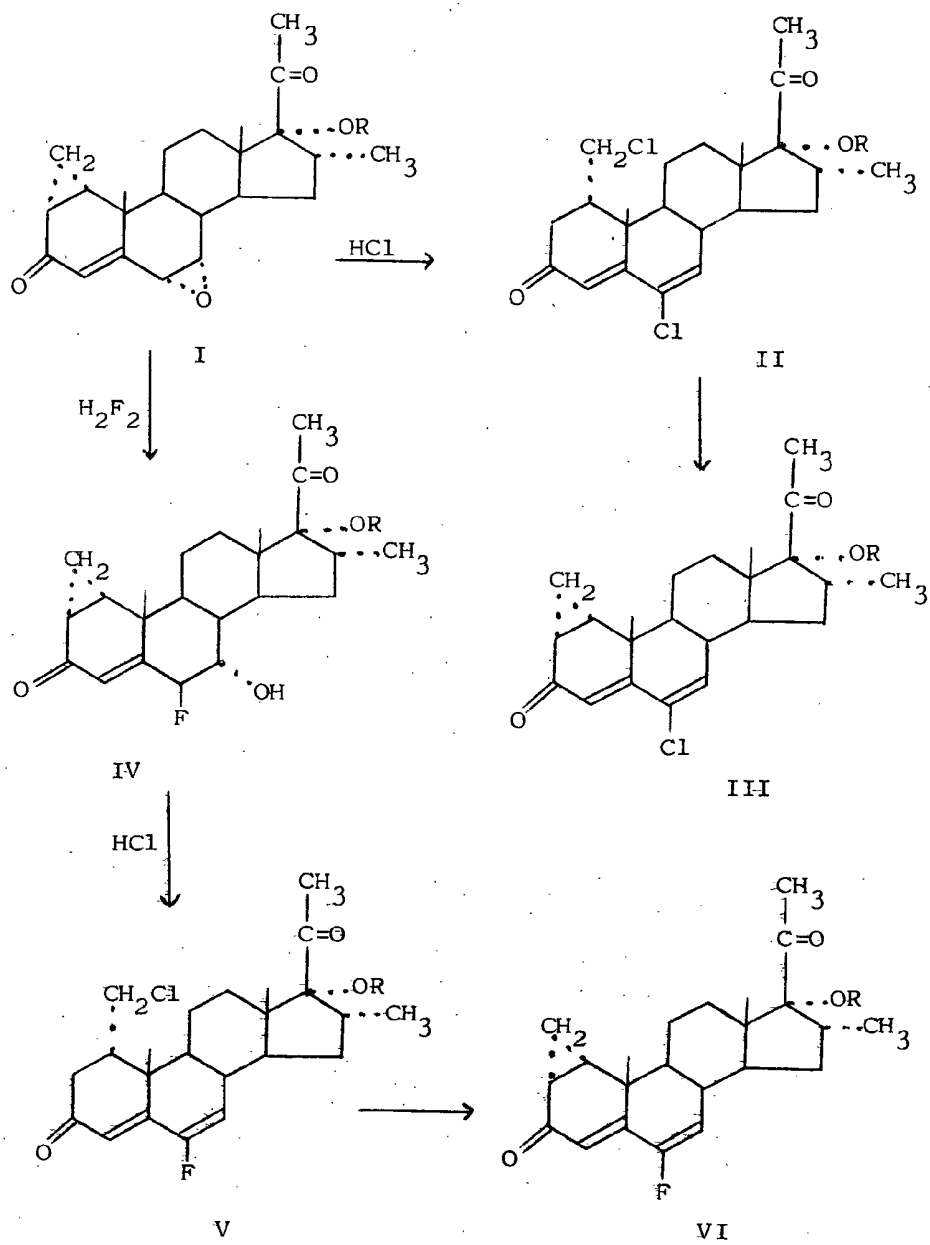
126737

2

hvor R er hydrogen eller alkanoyl med 1 - 12 carbonatomer, og X er klor eller fluor.

Foreliggende fremgangsmåte består i at 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion eller en ester derav på i og for seg kjent vis behandles med hydrogenklorid eller hydrogenfluorid, idet man etter behandlingen med hydrogenfluorid dehydratiserer det dannede 6-fluor-7 α -hydroxy-1 α ,2 α -methylen- Δ^4 -pregnen-mellomprodukt ved hjelp av hydrogenklorid, hvorefter man ved behandling av den dannede 1 α -klormethyl-6-klor- eller -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion eller 17-ester derav med en fortrinnsvis organisk base, spesielt collidin, bevirker en tilbakedannelse av 1 α ,2 α -methylenringen, og derefter eventuelt forsåper den dannede 17-ester eller forestrer den erholdte frie 17 α -ol med det ønskede syrederivat.

Ved f.eks. omsetning av 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acetatet (I) med hydrogenklorid i iseddik, kan i én operasjon cyclopropanringen åpnes under dannelse av en 1 α -klormethylgruppe og epoxydringen åpnes under vannavspaltning og dannelse av 6-klor- Δ^6 -grupperingen (II), hvilket forklares ved følgende formeloversikt:



126737

4

Gjenslutningen av cyclopropanringen til III kan utføres ved en kort behandling med en fortrinnsvis organisk base, spesielt collidin.

Ved den eksempelvis åpning av det nevnte 6 α ,7 α -epoxyd (I) ved hjelp av hydrogenfluorid, fortrinnsvis i dimethylformamid, oppstår først 6 β ,7 α -fluorhydrin (IV), som derpå behandles med hydrogenklorid i iseddik for å spalte av vann og danne 6-fluor- Δ^6 -grupperingen under samtidig åpning av cyclopropanringen til 1 α -klormethylgruppen (V), og derpå ved hjelp av en organisk base overføres i 6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetatet (VI).

Fremgangsmåteproduktene utmerker seg ved overraskende gestagen og sterkt ovulasjonshemmende virkning. Den etterfølgende sammenstilling viser de i Clauberg-testen for de infantile kaniner å oppnå terskelverdiens nødvendige minstemengde av 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetatet sammenlignet med andre sterkt virksomme gestagene stoffer, og den dose ved hvilken 50% av de i forsøket anvendte kaniner ikke ovulerte (W_{D50}).

Forbindelse	<u>Gestagen virkning</u>		<u>Ovulasjons-</u>
	Terskelverdi [mg]		<u>hemmende virkning</u>
	ved		Dose i mg W_{D50}
	subcutan	peroral	[mg]
	administrasjon		peroralt
6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat	0,001-0,003	0,003	0,1
6-klor-1 α ,2 α -methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat	0,003	0,01	1,0
6-klor-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat	0,01	0,01	1,0
6-klor- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat	0,01	0,01	1 - 3
17 α -ethinyl-19-nortestosteron	0,06	0,1	3

Sammenstillingen viser tydelig den overlegne virkning av 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat.

Fremstillingen av utgangsproduktene utføres som følger:

960 mg trimethylsulfoxoniumjodid løses i 7 ml dimethylsulfoxyd og tilsettes 120 mg natriumhydrid (50%-ig oljesuspensjon) under nitrogen. Man omrører i ca. 2 timer under nitrogen, tilsetter så 383 mg 16 α -methyl- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat og fortsetter omrøringen ved værelsetemperatur under nitrogen i 17 timer.

Reaksjonsblandingen innrøres i isvann, syres med fortynnet saltsyre, taes opp i metylenklorid, vaskes nøytral med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Det erholdte råprodukt renses ved preparativ tynnskiktskromatografi (SiO₂) (benzen-eddiksyreester 60 + 40) og omkrystalliseres fra isopropyl-ether. Man får 250 mg 1 α ,2 α -metylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat. Smeltepunkt 201 - 203°C.

UV: $\epsilon_{282} = 21.300$.

800 mg 1 α ,2 α -metylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat oppløses i 40 ml tertiær butanol og tilsettes så under omrøring ved 25°C 737 mg m-klorperbenzoesyre. Etter 3 dager røres reaksjonsblandingen inn i isvann, ekstraheres med eddiksyre-ester og vaskes etter hverandre med fortynnet ferrosulfatoppløsning, 6%-ig natriumbicarbonatoppløsning og vann. Man tørrer over natriumsulfat, filtrerer og inndamper i vakuum til tørrhet. Residuet omkrystalliseres fra isopropylether. Man får 650 mg (78% av det teoretiske) 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -metylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat, med smeltepunkt 248,5 - 251°C,

UV: $\epsilon_{234} = 12.200$.

Eksempel 1

6-klor-1 α ,2 α -metylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat

500 mg 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -metylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat oppløses i 33 ml iseddik og der innledes tørr hydrogenkloridgass i 2 timer ved 17°C. Man lar reaksjonsblandingen stå over natten ved værelsetemperatur, rører den så inn i isvann, ekstraherer med metylenklorid, vasker nøytralt med vann, tørrer over natriumsulfat og inndamper i vakuum til tørrhet. Det erholdte råprodukt viser en UV-absorpsjon på $\epsilon_{285-287} = 16.600$ og består av 1 α -klormethyl-6-klor-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat. Dette råprodukt blir uten videre rensning oppløst i 10 ml friskt destillert collidin og oppvarmet under til-

bakeløp i 30 minutter under nitrogen. Etter avkjøling fortynnes med ether og etherfasen vaskes med 3 N vandig hydrogenklorid og derpå med vann. Etter tørring over natriumsulfat og inndampning i vakuum omkrystalliseres fra isopropylether under kullbehandling.

Man får 260 mg 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat. For analyse omkrystalliserer man en prøve enda en gang fra isopropylether og får da smeltepunkt 209°C. UV: $\epsilon_{282} = 17.400$.

Eksempel 2

6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat

3 g 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat tilsettes porsjonsvis under omrøring ved -60°C til en friskt fremstilt oppløsning av hydrogenfluorid i dimethylformamid. (Flussyreoppløsningen tilberedes på forhånd, idet 15 ml hydrogenfluorid kondenseres og forenes med 15 ml dimethylformamid ved -60°C).

Efter 30 minutter fortsetter man avkjølingen ved -20°C og etter ytterligere 30 minutter ved 0°C. Derpå lar man reaksjonsblandingen oppvarmes til værelsetemperatur og heller den til slutt etter 3 timer i 10%-ig kaliumbicarbonatoppløsning. Det dannede bunnfall suges fra, vaskes med vann, taes opp i methylenklorid og vaskes påny med vann. Etter tørring over natriumsulfat og inndampning i vakuum kromatograferes på 300 g silicagel pluss 10% vann og elueres med carbontetraklorid/methylenklorid/kloroformblanding. Man får 850 mg 6 β -fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-7 α ,17 α -diol-3,20-dion-17-acetat med smeltepunkt 298 - 300°C, UV: $\epsilon_{231} = 11.600$.

I oppløsningen av 850 mg 6 β -fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-7 α ,17 α -diol-3,20-dion-17-acetat i 150 ml iseddik innføres ved 15°C i 4,5 timer tørr hydrogenkloridgass, derpå får reaksjonsblandingen stå ved værelsetemperatur i 24 timer og innrøres så i isvann. Det dannede bunnfall suges fra, taes opp i methylenklorid, vaskes nøytralt med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Det således erholdte rå 6-fluor-1 α -klormethyl-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat oppløses i 20 ml collidin og oppvarmes til kokning i 20 minutter under nitrogen. Etter fortynning med ether vaskes med 3 N saltsyre og derpå med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet om-

krystalliseres fra isopropylether. Man får 6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat. Smeltepunkt 242,5 - 243°C, UV: $\epsilon_{280} = 18.900$.

Eksempel 3

6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion

400 mg 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat oppløses i 40 ml 0,5 N ethanolisk natronlut og oppvarmes til kokning i 10 minutter under nitrogen efter tilsetning av 400 mg NaClO₄. Den avkjølte reaksjonsblanding røres inn i isvann, syres med fortynnet saltsyre og ekstraheres med methylenklorid. Efter fraskillelse av methylenkloridfasen, utvaskning, tørring og inndampning av denne omkrystalliseres det erholdte residuum fra methanol under kullbehandling. Man får 180 mg 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion. Smeltepunkt 229 - 230,5°C, UV: $\epsilon_{282} = 17.500$.

Eksempel 4

6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-capronat

180 mg 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion oppløses i 5,5 ml capronsyreanhydrid og får efter tilsetning av 70 mg p-toluensulfonsyre stå i 4 dager ved værelsetemperatur under nitrogen. Man fjerner overskudd av capronsyreanhydrid ved vanddampdestillasjon, tar residuet opp i methylenklorid og vasker med fortynnet natriumbicarbonatoppløsning og derpå med vann. Efter tørring over natriumsulfat og inndampning i vakuum får man 110 mg 6-klor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-capronat som en viskøs olje. UV: $\epsilon_{281} = 16.500$.

Eksempel 5

6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion

200 mg 6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acetat oppløses i 20 ml methanol-ethanol (80 + 20), tilsettes 400 mg NaOH og 200 mg LiClO₄, og reaksjonsblandingen oppvarmes til kokning i 20 minutter under nitrogen. Den avkjølte reaksjonsblanding innrøres i isvann, syres med fortynnet saltsyre og ekstraheres med methylenklorid. Efter vaskning, tørring og inndampning i vakuum omkrystalliseres det erholdte residuum fra methanol.

126737

8

Man får 80 mg 6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion. Smeltepunkt 235 - 237°C, UV: $\epsilon_{282} = 18.800$.

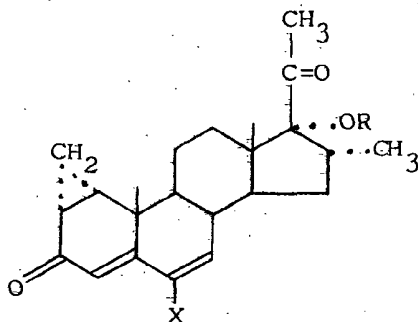
Eksempel 6

6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-capronat

170 mg 6-fluor-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion oppløses i 5,0 ml capronsyreanhydrid, tilsettes 70 mg p-toluensulfonsyre og oppbevares ved værelsetemperatur i 4 dager under nitrogen. Overskudd av capronsyreanhydrid fjernes ved vann-dampdestillasjon, residuet taes opp i methylenklorid, vaskes med for-tynnet natriumbicarbonatopløsning og derpå med vann, tørres og evakueres. Det oljeaktige residuum kan ikke bringes til å krystal-lisere. UV: $\epsilon_{280} = 16.400$.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 6-halo-gen-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dioner og deres 17-estere med den generelle formel:



hvor R er hydrogen eller alkanoyl med 1 - 12 carbonatomer, og X er klor eller fluor, k a r a k t e r i s e r t v e d a t 6 α ,7 α -epoxy-1 α ,2 α -methylen-16 α -methyl- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion eller en ester derav på i og for seg kjent vis behandles med hydro-genklorid eller hydrogenfluorid, idet man efter behandlingen med hydrogenfluorid dehydratiserer det dannede 6-fluor-7 α -hydroxy-1 α ,2 α -methylen- Δ^4 -pregnen-mellomprodukt ved hjelp av hydrogenklorid, hvorefter man ved behandling av den dannede 1 α -klormethyl-6-klor- eller -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion eller 17-

ester derav med en fortrinnsvis organisk base, spesielt collidin, bevirker en tilbakedannelse av 1 α ,2 α -methylenringen, og derefter eventuelt forsåper den dannede 17-ester eller forestrer den erholdte frie 17 α -ol med det ønskede syrederivat.

Anførte publikasjoner:

Tysk utl. skrift nr. 1072991, 1122944
Østerriksk patent nr. 228951