



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141532

DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(51) Int. Cl.³ C 07 J 13/00

(21) Ansøgning nr. 1405/76 (22) Indleveret den 29. mar. 1976

(23) Løbedag 29. mar. 1976

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 14. apr. 1980

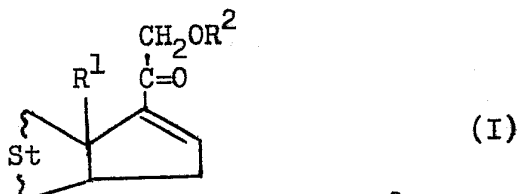
(30) Prioritet begæret fra den
9. maj 1975, 2521231, DE

-
- (71) SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen, Muellerstrasse 170-
T78, 1 Berlin 65, DE.
- (72) Opfinder: Robert Nickolson, Marienfelder Allee 43/45, 1 Berlin 48,
DE.

- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Firmaet Chas. Hude.

-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af 21-hydroxy-16-pregnen-20-enderiva-
ter.

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 21-
hydroxy-16-pregnen-20-enderivater med den almene formel I



hvor R^1 er en methylgruppe eller en ethylgruppe, R^2 er et hydrogen-
atom, en eventuelt med en hydroxygruppe substitueret lavere alkyl-
gruppe eller en lavere alkanoylgruppe, og St betegner resten af ABC-
ringen af en 19-norpregnan, der er mættet eller indeholder 1-4 struk-
turelt mulige dobbelthindinger og om ønsket er substitueret i 6-

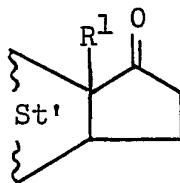
og/eller 10-stillingen med methylgrupper og/eller i 3- og/eller 11-stillingen med hydroxygrupper, lavere alkoxygrupper, lavere acyloxygrupper, nitriloxygrupper, oxogrupper, lavere alkylendioxygrupper, lavere alkylidendioxygrupper eller phenylendioxygrupper.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen får man ud fra let tilgængelige 17-ketosteroider i en 2-trinssyntese i meget gode udbytter de ønskede 21-hydroxy-16-pregnen-20-enderivater med den almene formel I.

Fra tysk patentskrift nr. 2154382 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af analoge forbindelser, hvor man går ud fra teknisk meget vanskeligt tilgængelige 17 α -dihalogenacetyl-17 β -acyloxysteroider. Disse bliver i et teknisk vanskeligt gennemførligt reaktionstrin dehalogeneret partielt, og derpå bliver i et yderligere reaktionstrin under afspaltning af den 17 β -konfigurerede acyloxygruppe og halogenatomet Δ^{16} -dobbeltbindingen indført.

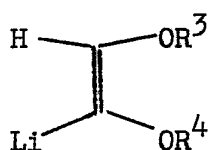
I tysk patentskrift nr. 2256866 beskrives en fremgangsmåde, hvor 17-ketosteroidet omsættes med en α -lithiummonoalkylvinylether. Den således opnåede 17-hydroxy-20-methylenolether kan overføres i 17-hydroxy-20-keto-21-sulfonen, hvoraf sulfongruppen fjernes ved behandling med aluminiumamalgam. Ifølge den i det tyske patentskrift nr. 2256866 beskrevne fremgangsmåde kan der altså kun indføres én 17-hydroxyprogesteron-sidekæde, og de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede 21-hydroxy-16-pregnen-20-enderivater kan kun fremstilles med stort teknisk besvær.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man kondenserer et 17-ketosteroid med den almene formel II



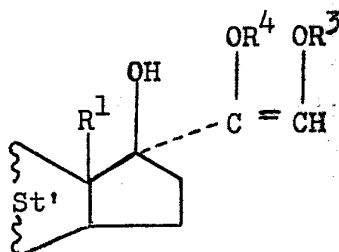
(II)

hvor R^1 har ovennævnte betydning, og St^1 betegner resten af ABC-ringen af en 19-norpregnan, som er mættet eller indeholder 1-4 strukturelt mulige dobbeltbindinger og om ønsket er substitueret i 6- og/eller 10-stillingen med methylgrupper og/eller i 3- og/eller 11-stillingen med hydroxygrupper, lavere alkoxygrupper, lavere acyloxygrupper, nitriloxygrupper, lavere-trialkylsilyloxygrupper, tetrahydropyranyloxygrupper, lavere alkylendioxygrupper, lavere alkylidendioxygrupper eller phenylendioxygrupper, med en lithiumforbindelse med den almene formel III



(III)

hvor R^3 og R^4 hver betegner en lavere alkylgruppe eller sammen betegner en lavere alkylen- eller alkylidengruppe til forbindelser med den almene formel IV



(IV)

hvor St' , R^1 , R^3 og R^4 har ovennævnte betydning, og i vilkårlig rækkefølge hydrolytisk afspalter enoethergrupper R^3 og/eller R^4 , eliminerer 17 β -hydroxygruppen, fortrinsvis efter acylering, under dannelse af Δ^{16} -dobbeltbindingen og om ønsket afspalter tilstedeværende beskyttelsesgrupper.

Med en eventuelt i 3- og/eller 11-stillingen i resten St' tilstedeværende alkoxygruppe skal fortrinsvis forstås en gruppe, som har 1-6 carbonatomer i alkoxygruppens alkylrest. Egnede alkoxygrupper er f.eks. methoxygruppen, ethoxygruppen, propyloxygruppen, isopropyloxygruppen, butyloxygruppen, isobutyloxygruppen og den tertiære butyloxygruppe.

Med en eventuelt i 3- og/eller 11-stillingen i resten St' tilstedeværende acyloxygruppe skal fortrinsvis forstås en gruppe med 1-6 carbonatomer i acylresten. Egnede acyloxygrupper er f.eks. formyloxygruppen, acetoxygruppen, propionyloxygruppen, butyryloxygruppen, trimethylacetoxygruppen, den tertiære butylacetoxygruppe, pentanoyloxygruppen og hexanoyloxygruppen.

Med en i resten St' substitueret lavere-tri-alkylsilyloxygruppe skal fortrinsvis forstås en gruppe, som til enhver tid har tre ens alkylgrupper med 1-4 carbonatomer. Trimethylsilyloxygruppen foretrakkes specielt.

Med en eventuelt i 3- eller 11-stillingen tilstedeværende lavere alkylendioxygruppe eller alkylidendioxygruppe skal fortrinsvis forstås en gruppe med 2-6 carbonatomer i alkylenresten. Egnede rester er f.eks. ethylendioxyresten, 1,3-propylendioxyresten, 2-methyl-1,3-propylenedioxyresten og 2,2-dimethylpropylidendioxyresten.

Såfremt resten St' i 3-stillingen indeholder en fortrinsvis β -stillet fri hydroxygruppe, kan den i givet fald desuden have yderligere dobbeltbindinger i 5(6)- eller 5(10)- og/eller 9(11)-stillingen.

Såfremt resten St' i 3-stillingen har en af de ovennævnte forestrede eller forethrede hydroxygrupper, kan den desuden have yderligere dobbeltbindinger i 1,3,5(10)- og/eller 9(11)-stillingen eller i 2,5(10)- og/eller 9(11)-stillingen eller i 3- og/eller 5- og/eller 9(11)-stillingen.

Såfremt St' -resten i 3-stillingen har en af de ovennævnte ketaliserende oxogrupper, kan den desuden have yderligere dobbeltbindinger i 5(6)- eller 5(10)- og/eller 9(11)-stillingen.

Når der fra 10-stillingen i resten St' ikke udgår nogen dobbeltbinding, har denne rest i 10 β -stillingen et hydrogenatom eller en methylgruppe.

Med en alkanoylgruppe R^2 skal fortrinsvis forstås en alkanoylgruppe med 1-6 carbonatomer (som f.eks. formylgruppen, acetylgruppen, propionylgruppen eller butyrylgruppen).

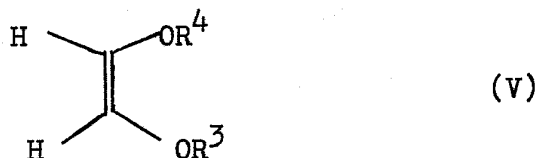
Resterne R^3 og R^4 betegner hver en lavere alkylgruppe, som fortrinsvis indeholder 1-4 carbonatomer (som f.eks. methylgruppen, ethylgruppen, propylgruppen eller butylgruppen) eller R^3 og R^4 betegner sammen en alkylen- eller alkylidengruppe, fortrinsvis med 1-6 carbonatomer. Egne alkylen- eller alkylidenrester er f.eks. methylenresten, ethylenresten, ethylidenresten, 1,3-propylenresten, 1,1-propylidenresten, 2,2-propylidenresten, 1,1-butylidenresten, 2,2-butylidenresten, 2-methyl-1,3-propylidenresten og 2,2-dimethylpropylidenresten.

Med en eventuelt med en hydroxygruppe substitueret lavere alkylgruppe R^2 skal forstås en gruppe, som er identisk med den lavere alkylrest R^3 , eller som bliver dannet af en alkylenrest R^3 og R^4 ved hydrolyse af $-OR^4$ -bindingen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er teknisk set væsentligt enklere at gennemføre end de kendte metoder til fremstilling af 21-hydroxy-16-pregnen-20-enderivater med den almene formel I (DAS 2.154.382).

Det første trin af fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres fortrinsvis på følgende måde:

Der fremstilles en opløsning af lithiumforbindelsen med den almene formel III, ved at en forbindelse med den almene formel V



hvor R^3 og R^4 har ovennævnte betydning, i et inaktivt opløsningsmiddel omsættes med en alkylolithiumforbindelse, og et 17-ketosteroid med den almene formel II får lov til at indvirke på den således opnåede opløsning.

Som alkylolithiumforbindelser egner sig fortrinsvis forbindelser, hvis alkylrester har 1-8 carbonatomer, som f.eks. butyllithium, sekundærbutyllithium eller specielt tertiærbutyllithium eller tertiær-amyllithium.

Til dette reaktionstrin egner sig som inaktive opløsningsmidler f.eks. hydrocarboner (som pentan, hexan, cyclohexan, benzen eller toluen), ethere (som diethylether, diisopropylether, dibutylether, glycoldimethylether, dioxan eller tetrahydrofuran) dipolære aprotiske opløsningsmidler (som dimethylformamid eller hexamethylphosphorsyretretriamid), tertiære aminer (som trimethylamin, N-methylmorpholin eller N,N,N,N-tetramethylethyldiamin) eller blandinger af disse opløsningsmidler.

Det første trin af fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres fortrinsvis ved en reaktionstemperatur fra -80°C til $+50^{\circ}\text{C}$.

Det første trin af fremgangsmåden ifølge opfindelsen giver overraskende gode udbytter af forbindelser med den almene formel IV.

Forbindelserne med den almene formel IV overføres i steroider med den almene formel I, idet man i vilkårlig rækkefølge hydrolytisk afspalter enoethergrupperne R^3 og/eller R^4 og, fortrinsvis efter acylering, eliminerer 17β -hydroxygruppen under dannelse af Δ^{16} -dobbeltbindingen.

Den hydrolytiske afspaltning af enoethergrupperne R^3 og/eller R^4 sker under sådanne betingelser, som sædvanligvis anvendes til spaltning af enoethere. Man kan således f.eks. omsætte enoethrene i et inaktivt vandholdigt opløsningsmiddel med mineralsyrer (som saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre eller perchlorsyre), sulfonsyrer (som methansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre) eller stærkt sure carboxylsyrer (som oxalsyre eller trifluoreddikesyre) ved en reaktionstemperatur fra 0°C til 150°C , fortrinsvis ved 50°C til 120°C .

Som egnede inaktive opløsningsmidler anvendes til dette reaktionstrin f.eks. lavere alkoholer (som methanol, ethanol eller isopropanol), polære ethere (som dioxan, tetrahydrofuran, glycolmonomethylether eller glycoldimethylether), dipolære aprotiske opløsningsmidler (som dime-thylformamid, N-methylpyrrolidon, N-methylacetamid eller hexamethylphosphorsyretetriamid), lavere carboxylsyrer (som f.eks. myresyre eller eddikesyre) eller blandinger af disse opløsningsmidler.

Ved hydrolysen dannes i et overraskende højt udbytte de tilsvarende 20-oxoforbindelser. Alt efter strukturen af det anvendte udgangsprodukt med den almene formel IV kan det dog forekomme, at de isomere 21-oxoforbindelser optræder i ringere mængder. Disse kan så isomeriseres ved opvarmning i pyridin, lutidin eller collidin til de ønskede 20-oxoforbindelser.

Ved hydrolysen kan eventuelt i resten St' tilstedeværende enoethergrupper, trialkylsilyloxygrupper, ketalgrupper, tertiære butyloxygrupper, tetrahydropyranyloxygrupper eller estergrupper spaltes hydrolytisk og tilstedeværende dobbeltbindinger forskydes på kendt måde.

Alt efter valget af hydrolysebetingelser og strukturen af substituenten R^3 kan 21-etherforbindelsen fås under hydrolysen. Vil man opnå en fuldstændig hydrolyse af denne binding, er det hensigtsmæssigt at anvende sådanne forbindelser med den almene III som udgangsforbindelser, hvori R^3 og R^4 sammen betegner en alkylidengruppe. Ellers kan det også ofte være hensigtsmæssigt før spaltningen af begge enoethergrupperne R^3 og R^4 at acylere forbindelserne under samtidig ombytning af ethergruppen R^3 og at eliminere den acylerede 17β -hydroxygruppe under dannelse af Δ^{16} -dobbeltbindingen.

Principielt er det muligt til eliminering af 17 β -hydroxygruppen at anvende sådanne metoder, som på kendt måde anvendes til elimineringen af 17 α -hydroxygrupper fra 17 α -hydroxy-pregnan-20-onderivater.

Denne eliminering gennemføres fortrinsvis således, at man acylerer 17 β -hydroxyforbindelserne og eliminerer 17 β -acyloxygruppen.

Til acylering af forbindelserne kan der anvendes sådanne metoder, som sædvanligvis anvendes til acylering af tertiære hydroxygrupper. Acyleringen sker fortrinsvis, ved at man omsætter forbindelserne i et inaktivt opløsningsmiddel med de tilsvarende syrechlorider, syreanhydrider eller blandede syreanhydrider (som f.eks. blandede anhydrider af carboxylsyrer med trifluoreddikesyre, methansulfonsyre eller p-toluen-syre) i nærværelse af mineralsyre (som saltsyre, svovlsyre eller perchlorsyre), sulfonsyrer (som f.eks. methansulfonsyre eller p-toluen-sulfonsyre), af stærkt sure carboxylsyrer (som f.eks. trifluoreddikesyre) eller af p-dimethylaminopyridin. Til acyleringen anvendes fortrinsvis sådanne syrechlorider eller syreanhydrider, som er afledt af alkancarboxylsyrer med 1-6 carbonatomer (som f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre eller smørsyre). Som egnede syrechlorider eller syreanhydrider skal f.eks. nævnes: Eddikesyre-myresyreanhydrid, acetylchlorid, acetanhydrid, eddikesyre-p-toluensulfonsyreanhydrid, eddikesyre-trifluoreddikesyreanhydrid, propionylchlorid eller butyrylchlorid.

Til denne reaktion egner sig som inaktive opløsningsmidler f.eks. hydrocarboner (som benzen, toluen eller xylen), chlorerede hydrocarboner (som methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, tetrachlorethan eller chlorbenzen), ethere (som diethylether, dibutylether, dioxan, tetrahydrofuran eller glycoldimethylether), dipolære aprotiske opløsningsmidler (som acetonitril, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon eller hexamethylphosphorsyretriamid), syrechloriderne eller syreanhydriderne selv eller de til disse forbindelser svarende carboxylsyrer eller blandinger af disse opløsningsmidler.

Vil man acylere forbindelserne under samtidig ombytning af OR³-gruppen, kan man eventuelt gennemføre dette, ved at man gennemfører den ovennævnte acylering f.eks. i nærværelse af carboxylsyre-p-toluensulfonsyreanhydrid og/eller i nærværelse af Lewis-syre, som f.eks. bortrifluorid-etherat, bortrichlorid, borttribromid, jern(III)-chlorid, titan(IV)-chlorid eller zinkchlorid.

Ved acyleringen acyleres foruden 17 β -hydroxygruppen også de øvrige

frie hydroxygrupper (som f.eks. 21-hydroxygruppen).

Den efterfølgende afspaltning af 17 β -acyloxygrupperne til Δ^{16} -steroiderne sker ligeledes ifølge i og for sig kendte arbejdsmetoder. Som foretrukket afspaltningsmetode skal f.eks. nævnes omsætningen af forbindelserne med alkalisalte af lavere carboxylsyrer, f.eks. natriumacetat eller specielt kaliumacetat) i dipolære aprotiske opløsningsmidler (som dimethylformamid, N-methylpyrrolidon eller hexamethylphosphorsyretriamid ved en reaktionstemperatur på ca. 20°C til 150°C.

Efter endt afspaltning kan i steroidet tilstedeværende acyloxygrupper om ønsket ikke kun ved hjælp af den ovenfor skildrede hydrolysemetode, men også ved basebehandling afspaltes på i og for sig kendt måde. Som mulige hydrolysemetoder skal f.eks. nævnes hydrolysen med alkoholiske alkalialkanolatløsninger (som f.eks. natriummethylatløsning eller natriummethylatløsning) eller hydrolysen med vandig alkali-hydroxid-, alkalicarbonat- eller alkalibicarbonatløsning (som f.eks. kaliumhydroxid-, kaliumcarbonat-, kaliumbicarbonat-, natriumhydroxid- eller natriumcarbonatløsning) i nærværelse af lavere alkoholer, dipolære aprotiske opløsningsmidler eller chlorerede hydrocarboner (som methylenchlorid eller chloroform).

De 21-hydroxy-16-pregnen-20-on-derivater med den almene formel I er kendte værdifulde mellemprodukter til fremstilling af farmakologisk virksomme steroider.

De efterfølgende eksempler tjener til belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

- a) En opløsning af 10,0 ml absolut pentan, 10,0 ml absolut tetrahydrofuran og 0,9 ml dimethoxyethylen afkøles til -35°C og hertil dryppes under Argon i løbet af 5 minutter 4 ml af en 2 molær opløsning af tertiær-butyllithium i hexan. Blandingen omrøres i 10 minutter ved -20°C og behandles med en opløsning af 400 mg 3-(2'-tetrahydropyranyloxy)-5-androsten-17-on i 5 ml absolut tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrøres yderligere i 10 minutter og holdes i iskold fortyndet vandig ammoniumchloridopløsning, ekstraheres med eddikeester, hvorefter eddikeesterfasen vaskes, tørres over natriumsulfat og indampes i vakuum. Herved fås 360 mg 20,21-dime-

thoxy-3-(2'-tetrahydropyranyloxy)-17 α -pregna-5,20-dien-17 β -ol som råprodukt.

Råproduktet kan renses ved omkrystallisation fra ether. Det rene produkts smeltepunkt er 173,5-174°C.

- b) En opløsning af 350 mg 20,21-dimethoxy-3-(2'-tetrahydropyranyloxy)-17 α -pregna-5,20-dien-17 β -ol i 10 ml tetrahydrofuran behandles med 2,0 ml 1n HCl og opvarmes i 2 timer til 50°C. Blandingen får lov til at afkøle og behandles med vandig natriumbicarbonatopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Methylenchloridfasen vaskes, tørres og inddampes i vakuum. Herved fås 320 mg 3 β ,17 β -dihydroxy-21-methoxy-17 α -pregn-5-en-20-on som råprodukt, der efter omkrystallisation fra acetone/hexan smelte ved 164-165°C.
- c) 250 mg 3 β ,17 β -dihydroxy-21-methoxy-17 α -pregn-5-en-20-on opløses i 5,0 ml eddikesyre og 3,5 ml acethydrid, behandles med 0,01 ml 70%ig perchlorsyre og opløses i 20 minutter ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen behandles med vand og ekstraheres med methylenchlorid. Methylenchloridfasen vaskes og inddampes i vakuum. Herved fås 210 mg 3 β ,17 β -diacetoxy-21-methoxy-17 α -pregn-5-en-20-on som råprodukt. Dette opløses uden yderligere rensning i 4,0 ml dimethylformamid, behandles med 350 mg vandfri kaliumacetat og opvarmes under Argon i 6 timer til 105°C. Blandingen hældes derpå i isvand og ekstraheres med eddikesyreethylester. Eddikeesterfasen vaskes, tørres over natriumsulfat, inddampes i vakuum og resten kromatograferes ved hjælp af hexan/acetone-gradienter over en kiselgelsøjle. Således fås 3 β -acetoxy-21-methoxy-5,16-pregnadien-20-on med smeltepunkt 123-126,5°C (fra acetone/hexan); udbytte: 170 mg.

Eksempel 2.

- a) 800 mg dioxol opløses i 25 ml absolut tetrahydrofuran, blandingen afkøles til -40°C og under Argon tildryppes en 2,0 molær opløsning af tertiær-butyllithium i 3,5 ml pentan og omrøres i 10 minutter ved -30°C. Blandingen behandles derpå med 500 mg af en opløsning af 3,3-ethylendioxy-5(10)-østren-17-on i 8,0 ml absolut tetrahydrofuran. Derpå omrøres i 30 minutter ved -20°C og der syrnes forsigtigt med 2,5 ml 4n saltsyre og opvarmes i 3 timer til 50°C. Reaktionsblandingen syrnes med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning ekstraheres med eddikeester og eddikeesterekstrakten vaskes, tørres

og inddampes i vakuum. Således fås 435 mg 17 β ,21-dihydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-dion som råprodukt, der efter rensning over en kiselgelsøjle ved hjælp af acetone/hexangradient smelter ved 155-157°C.

- b) 400 mg 17 β ,21-dihydroxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20 dion behandles med 6,0 ml iseddike, 3,0 ml acetanhydrid og 0,01 ml 70%ig perchlorsyre og opbevares i 30 minutter ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes derpå med 20 ml methanol, behandles med 4,0 ml halvkoncentreret saltsyre og opvarmes i 5 minutter under tilbagesvaling. Den afkølede reaktionsblanding behandles med vand, ekstraheres med chloroform og chloroformekstrakten vaskes, tørres og inddampes i vakuum. Således fås 345 mg 17 β ,21-diacetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-3,20-dion som råprodukt. Dette behandles uden yderligere rensning med 6,0 ml dimethylformamid og 450 mg vandfri kaliumacetat og opvarmes i 8 timer til 105°C. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 1b), og der fås 280 mg 21-acetoxy-19-nor-4,16-pregnadien-3,20-dion, som efter omkrystallisation fra acetone/hexan smelter ved 167-170°C.

Eksempel 3.

- a) Under de i eksempel 2a) beskrevne betingelser omsættes 750 mg 2,2-dimethyldioxol med 400 mg 3,3-ethylendioxy-5-androsten-17-on og efter oparbejdning fås 310 mg 17 β ,21-dihydroxy-17 α -pregn-4-en-3,20-dion som råprodukt.
- b) Dette omsættes uden yderligere rensning og oparbejdes som beskrevet i eksempel 2b) og efter kromatografi af råproduktet over en kiselgelsøjle fås 21-acetoxy-4,16-pregnadien-3,20-dionen med smeltepunkt 153-154°C. Udbytte: 150 mg.

Eksempel 4.

- a) Under de i eksempel 2a) beskrevne betingelser omsættes 800 mg dioxan med 500 mg 3,3-ethylendioxy-5-androsten-17-on og efter oparbejdning fås 390 mg 17 β -hydroxy-21-(2'-hydroxyethoxy)-17 α -pregn-4-en-3,20-dion som råprodukt.
- b) Dette behandles uden yderligere rensning med 20 ml methylenchlorid, 3,0 ml acetanhydrid og 50 mg bortrifluoridetherat (opløst i 1 ml

methylenchlorid) og opbevares i 6 timer ved stuetemperatur. Blandingen hældes derpå i isvand, ekstraheres med chloroform og chloroformfasen vaskes, tørres og inddampes i vakuum. Det således opnåede råprodukt opløses i 4,0 ml dimethylformamid, behandles med 350 mg vandfrit kaliumacetat og opvarmes i 6 timer til 105°C. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 3b) og således fås 21-acetoxy-4,16-pregnen-3,20-dionen med smeltepunkt 152,5-153,5°C. Udbytte: 270 mg.

Eksempel 5.

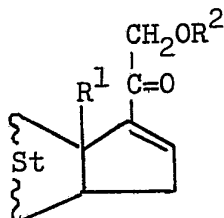
250 mg 3,3(2',2'-dimethylethylendioxy)-5,9(11)-androstadien-17-on omsættes under de i eksempel 2 beskrevne betingelser og således fås 21-acetoxy-4,9(11),16-pregnatrien-3,20-dion med smeltepunkt 130-131°C. Udbytte: 130 mg.

Eksempel 6.

250 mg 3 β ,17 β -dihydroxy-21-methoxy-17 α -pregn-5-en-3,20-dion behandles med 20 ml vandfri acetonitril og 1,2 g eddikesyre-p-toluensulfonsyreanhydrid og opbevares i 24 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældes derpå i vand, ekstraheres med chloroform, og chloroformfasen vaskes, tørres og inddampes i vakuum. Resten opløses i 5 ml dimethylformamid, behandles med 400 mg vandfri kaliumacetat og opvarmes i 6 timer til 105°C. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 3b) og således fås 3 β ,21-diacetoxy-5,16-pregnadien-20-on med smeltepunkt 149-151°C (fra acetone/hexan). Udbytte: 150 mg.

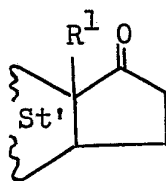
P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 21-hydroxy-16-pregnen-20-on-derivater med den almene formel I



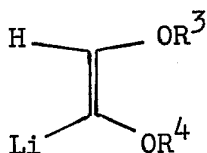
(I),

hvor R^1 betegner en methylgruppe eller en ethylgruppe, R^2 betegner et hydrogenatom, eventuelt med en hydroxygruppe substitueret lavere alkylgruppe eller en lavere alkanoylgruppe, og St betegner resten af ABC-ringen af en 19-norpregnan, som er mættet eller indeholder 1-4 strukturelt mulige dobbeltbindinger og om ønsket er substitueret i 6- og/eller 10-stillingen med methylgrupper og/eller i 3- og/eller 11-stillingen med hydroxygrupper, lavere alkoxygrupper, lavere acyloxygrupper, nitriloxygrupper, oxogrupper, lavere alkylen=dioxygrupper, lavere alkylidendioxygrupper eller phenylendioxygrupper, kendet ved, at man kondenserer et 17-ketosteroid med den almene formel II



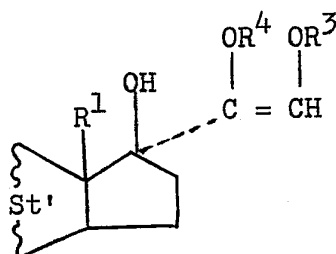
(II),

hvor R^1 har ovennævnte betydning, og St' betegner resten af ABC-ringen af en 19-norpregnan, som er mættet eller indeholder 1-4 strukturelt mulige dobbeltbindinger og om ønsket er substitueret i 6- og/eller 10-stillingen med methylgrupper og/eller i 3- og/eller 11-stillingen med hydroxygrupper, lavere alkoxygrupper, lavere acyloxygrupper, nitriloxygrupper, lavere-trialkylsilyloxygrupper, tetrahydropyranyloxygrupper, lavere alkylendioxygrupper, lavere alkylidendioxygrupper eller phenylendioxygrupper, med en lithium-forbindelse med den almene formel III



(III),

hvor R^3 og R^4 hver betegner en lavere alkylgruppe eller sammen betegner en lavere alkyl- eller alkylidengruppe, til forbindelser med den almene formel IV



(IV),

hvor St' , R^1 , R^3 og R^4 har ovennævnte betydning, og i vilkårlig rækkefølge hydrolytisk afspalter enolettergrupperne R^3 og/eller R^4 , eliminerer 17 β -hydroxygruppen, fortrinsvis efter acylering, under dannelse af Δ^{16} -dobbeltbindingen og om ønsket afspalter tilstedeværende beskyttelsesgrupper.

Fremdragne publikationer:

Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2256866.