

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128327

Int. cl. C 07 c 167/14 kl. 12 o-25/05
C 07 c 169/30 12 o-25/01

Patentsøknad nr. 1624/68 Inngitt 26.4.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 30.10.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 29.10.1973

Prioritet begjært fra: 29.4.1967 Forbundsrepublikken Tyskland, nr. Sch. 40633

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
Muellerstrasse 170-172, 1 Berlin 65,
Forbundsrepublikken Tyskland.

Oppfinner: Ulrich Kerb, Waitzstrasse 8,
Berlin 12, Forbundsrepublikken
Tyskland.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Fremgangsmåte ved fremstilling av 21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroider.

21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroider av pregnanrekken er viktige mellomprodukter ved fremstilling av tilsvarende høyvirksomme 9 α -halogen-11 β -hydroxysteroider. I henhold til den kjente teknikk fremstilles 21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroidene ut fra de tilsvarende 11,21-dihydroxysteroider etter en 2-trinns fremgangsmåte, idet man først forestrer 21-hydroxylgruppen med den ønskede carboxylgruppe og til slutt eliminerer 11 β -hydroxygruppen fra det isolerte 21-acyloxy-11 β -hydroxy-steroid, f.eks. over 11 β -mesyl- eller tosylesteren.

Ifølge østerriksk patentskrift nr. 231 618 fremstilles 1,4,9(11)-umettede pregnanderivater ved at det tilsvarende 1,4-umettede 11(α eller β)-hydroxy steroid i et første trinn omsettes med fosforoxyklorid eller forestres med et sulfonsyreklorid, hvorefter den erholdte sulfonsyreester dehydratiseres i et andre trinn.

128327

Sammenlignet med en ønsket ett-trinns fremgangsmåte krever de kjente fremgangsmåter på grunn av deres to-trinns utførelse et større teknisk opplegg, og dessuten medfører den to-trinns utførelse en betydelig reduksjon av utbyttet av det ønskede sluttprodukt, hvilken reduksjon av utbyttet ikke minst skyldes uønskede bireaksjoner.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av 21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroider av pregnanrekken, hvilken fremgangsmåte utmerker seg ved at et tilsvarende 9 α ,21- eller 11 β ,21-dihydroxysteroid løses i et tertiært amin og omsettes med et carboxylsyreanhydrid og thionylklorid, eller med et carboxylsyreklorid, hvor omsetningen med carboxylsyrekloridet foretas med maksimalt 5°C hvorefter reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur.

Foreliggende fremgangsmåte medfører den fordel fremfor teknikken stand at 21-acyloxy-3.20-dioxo- $\Delta^{9(11)}$ -steroidet kan fremstilles ved ett fremgangsmåtetritt fra 9 α ,21- henholdsvis 11 β ,21-dihydroxy-3.20-dioxosteroider.

Når det gjelder fremstilling av lavere 21-acylater er utbyttet 10-20% høyere ved foreliggende fremgangsmåte enn ved kjente metoder.

Ved fremstilling av langkjedede og forgrenede 21-acylrester er fremgangsmåten spesielt fordelaktig da utbytteøkningen i dette tilfelle er godt over 20%.

21-acylgruppen avledes fra carboxylsyrer på den vanlige måte for forestring av steroidalkoholer. Disse carboxylsyrer kan ha rett eller forgrenet kjede og kan være mettede eller umettede og eventuelt substituert, f.eks. med halogenatomer og/eller hydroxylgrupper. Eksempelvis kan nevnes eddiksyre, propionsyre, smørsyre, valeriansyre, capronsyre, enanthsyre, undecylsyre, palmitinsyre, trimethyleddiksyre, dimethyl- og diethyleddiksyre, t.butyleddiksyre og 2,2-dimethylsmørsyre.

I tillegg til hydroxylgruppene i 11 β , 21-stillingene eller 9 α , 21-stillingene kan utgangsmaterialene av pregnanrekken som benyttes ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, dessuten inneholde substituenten såsom f.eks. ketogrupeer i 3-, 6- og/eller 20-stillingen og/eller frie eller forestrede hydroxylgrupper i 1-, 3-, 14-, 16-, 17- og/eller 19-stillingen og/eller lavere alkylgrupper i 1-, 2-, 4-, 6-, 7-, 16- og/eller 18-stillingen eller oxido- eller methylenbroer i 1,2-5,6- og/eller 16,17-stillingen og/eller også halogenatomer såsom Cl, Br eller F, i 6-stillingen. Dessuten kan de være mettede eller umettede, f.eks. i 1,2-4,5-, 5,6-, 6,7- og/eller 16,17-stillingen.

Som oppløsningsmiddel for de som utgangsmaterialer anvendte steroider anvendes et tertiært amin, fortrinnsvis pyridin.

Som vannavspaltende reagens anvendes spesielt thionylklorid, men også fosforoxyklorid kan anvendes. Det er imidlertid også mulig å tilsette reaksjonsblandingen en liten mengde av et carboxylsyreklorid som vannavspaltende reagens, hensiktsmessig det syreklorid som tilsvarende carboxylsyreanhydridet med hvilket omsetningen utføres. For at den med forestring i 21-stillingen stedfundne vannavspaltning skal forløpe fullstendig under innføring av $\Delta^{9(11)}$ -dobbelbindingen og uten at det inntreffer bireaksjoner, er den totale mengde vannavspaltende reagens som tilsettes reaksjonsblandingen under reaksjonen omtrent 1-1,5 mol-ekvivalenter.

Reaksjonstemperaturen er avhengig av karakteren av den carboxylsyre hvis acyloxyradikal skal innføres i 21-stillingen. Ved anvendelse av anhydrider av syrer med forgrenet kjede er det for den ønskede omsetning nødvendig med høyere reaksjonstemperaturer ved samtidig lengre reaksjonstider. Det er da hensiktsmessig å utføre reaksjonen ved forhøyet reaksjonstemperatur, f.eks. ved 100-160°C, eller ved koketemperaturen for det anvendte oppløsningsmiddel. Ved anvendelse av anhydrider av syrer med rett kjede, f.eks. eddiksyre eller capronsyre, forløper reaksjonen allerede ved romtemperatur, men ved anvendelse av høyere reaksjonstemperaturer forløper reaksjonen tilsvarende hurtigere.

Når utgangsmaterialet omsettes med et carboxylsyreklorid, oppløses det som utgangsmateriale anvendte steroid i den organiske base og omsettes med syrekloridet ved en lavere reaksjonstemperatur. For å unngå uønskede bireaksjoner må reaksjonen utføres ved en temperatur lavere enn 5°C, fortrinnsvis i temperaturområdet fra -5°C til -30°C. For å gjøre avspaltningen av 11 β - eller 9 α -hydroxylgruppen fullstendig oppvarmes reaksjonsblandingen etter forestringen av 21-hydroxylgruppen langsomt til romtemperatur, hvor den eventuelt holdes i ytterligere omtrent 5-20 timer før den opparbeides på vanlig måte.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gir de ønskede 21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroider i et utbytte av ca. 85-95%.

De følgende eksempler illustrerer fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

128327

4

Eksempel 1

50 g 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion i 150 ml pyridin oppvarmes i 8 timer med 50 ml trimethyleddiksyre-anhydrid under tilbakeløpskjøling. Etter fortynning med 300 ml pyridin kjøles reaksjonsblandingen til 8°C i et isbad, og 20 ml thionylklorid tildryppes i løpet av 10 minutter. Deretter omrøres reaksjonsblandingen i 30 minutter i et isbad, hvorefter den felles ut i 5 l isvann. Det utfelte reaksjonsprodukt frafiltreres og omrøres i 1 time med 500 ml pentan. Pentanoppløsningen fraskilles ved filtrering, og residuet tørres ved 100°C over fosforpentoyd. Det erholdes 59,13 g råprodukt med smeltepunkt 208-210°C. For omkrystallisering oppløses råproduktet i 300 ml metylenklorid, hvorefter det tilsettes 1,5 l methanol og metylenkloridet avdestilleres. Det erholdes således 55,67 g (95 % utbytte) 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-trimethylacetat. Smeltepunkt 211-212°C.

Eksempel 2

50 g 6 α -fluor-16 α - $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion oppløses i 1000 ml pyridin, hvorefter oppløsningen kjøles til -15°C og 100 ml trimethyleddiksyreklorid tilsettes dråpevis uten at temperaturen tillates å stige over -10°C. Deretter omrøres blandingen i 5 timer ved -10°C og i 16 timer ved romtemperatur. Opparbeidelsen utføres som beskrevet i eksempel 1. Det erholdes således 52,9 g (90% utbytte) 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-trimethylacetat med smeltepunkt 211-212°C.

Eksempel 3

1 g 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnen-9 α ,21-diol-3,20-dion (fremstilt ut fra 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnen-21-ol-3,20-dion ved dyrkning ved Curvularia lunata, smeltepunkt 243-245°C) i 3 ml pyridin oppvarmes i 8 timer med 1 ml trimethyleddiksyreanhydrid under tilbakeløpskjøling. Etter tilsetning av 6 ml pyridin kjøles reaksjonsoppløsningen til en temperatur i området fra 5°C til 10°C, tilsettes 0,4 ml thionylklorid og omrøres i 30 minutter i et isbad. Opparbeidelsen utføres som beskrevet i eksempel 1. Det således erholde 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnadien-21-ol,3,20-dion-21-trimethylacetat smelter ved 207-210°C. UV: $\epsilon_{234} = 16.400$.

Eksempel 4

1 g 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnen-11 β ,21-diol-3,20-dion i 3 ml lutidin omrøres med 0,3 ml eddiksyreanhydrid i 30 minutter ved 120°C. Etter fortynning med 10 ml lutidin kjøles reaksjonsoppløsningen i et isbad, tilsettes dråpevis 0,50 ml thionylklorid og omrøres deretter i 30 minutter. Opparbeidelsen utføres som i eksempel 1. Etter omkrystallisering fra metanol fåes et 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnadien-21-ol-3,20-dion-21-acetat med smeltepunkt 163,5-164,5°C. UV: $\epsilon_{234} = 16.100$. Utbytte 85%.

Eksempel 5

16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion omsettes og opparbeides som beskrevet i eksempel 1. Etter omkrystallisering fra isopropylether/metylenklorid fåes 16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-trimethylacetat (utbytte 90%). Smeltepunkt 218-219°C. UV: $\epsilon_{239} = 16.000$.

Eksempel 6

6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion omsettes med t.butylacetylklorid som beskrevet i eksempel 2, og det således erholdte 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-t.butylacetat omkrystalliseres fra isopropylether. Utbytte 85%. Smeltepunkt 131-132,5°C. UV: $\epsilon_{238} = 16.700$.

Eksempel 7

6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion omsettes med smørsyreanhydrid og thionylklorid i pyridin som beskrevet i eksempel 1. Det derved erholdte 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-butytrat (utbytte 85%) smelter etter omkrystallisering fra isopropylether ved 131,5-132,5°C. UV: $\epsilon_{238} = 16.700$.

Eksempel 8

100 g 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol-3,20-dion oppløses i 300 ml pyridin og 100 ml trimethyleddiksyranhydrid, og oppløsningen oppvarmes i 8 timer med tilbakeløpskjøling etter tilsetning av noen få dråper thionylklorid. Reaksjonsblandingen tilsettes 600 ml pyridin, hvorefter den etter avkjøling til 5°C tildryppes 40 ml thionylklorid. Deretter omrøres blandingen i 30 minutter i et isbad og opparbeides så som beskrevet i eksempel 1. Det erholdte 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-

21-trimethylacetat smelter ved 211-212°C. Utbytte 95,5%.

Eksempel 9

50 g 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4}$ -pregnadien-11 β ,21-diol,3,20-dion i 150 ml pyridin oppvarmes med 33 ml capronsyreanhydrid i 3,5 timer under tilbakeskjøling. Etter fortynning med 450 ml pyridin kjøles blandingen til -5°C, hvorefter det i løpet av 30 minutter tildryppes 30 ml thionylklorid. Blandingens omrøres deretter i 40 minutter ved 20°C og opparbeides som beskrevet i eksempel 1. Det erholdte 6 α -fluor-16 α -methyl- $\Delta^{1,4,9(11)}$ -pregnatrien-21-ol-3,20-dion-21-capronat smelter ved 121-122°C. Utbytte 90%.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av 21-acyloxy- $\Delta^{9(11)}$ -steroider av pregnanrekken, karakterisert ved at et tilsvarende 9 α ,21- eller 11 β ,21-dihydroxysteroid løses i et tertiært amin og omsettes med et carboxylsyreanhydrid og thionylklorid, eller med et carboxylsyreklorid, hvor omsetningen med carboxylsyrekloridet foretas ved maksimalt 5°C hvorefter reaksjonsblandingens oppvarmes til romtemperatur.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at det som tertiært amin anvendes pyridin.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at steroidet omsettes med carboxylsyrekloridet ved en temperatur i området -5 til -30°C.

Anførte publikasjoner:

østerriksk patent nr. 231618