

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 124595

Int. Cl. C 07 c 45/00 Kl. 12 o-25
C 07 c 49/48

Patentsøknad nr. 165.941 Inngitt 9.12.1966

Løpedag 30.3.1965

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 8.5.1972

Prioritet begjært fra: 29.12.1964 USA, nr. 400.206

Avdeilt fra søknad nr. 157.467

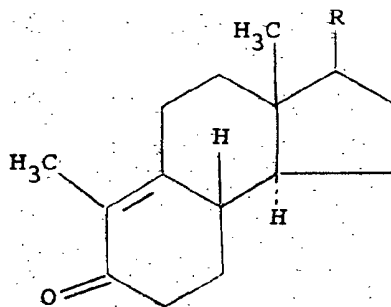
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Milan Radoje Uskokovic, 7 Windemere Road,
Upper Montclair, N.J. og Thomas Henry
Williams, 113 Paulison Avenue, Passaic, N.J., USA.

Fulimektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av desA-steroider.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av desA-steroider med formel (I)



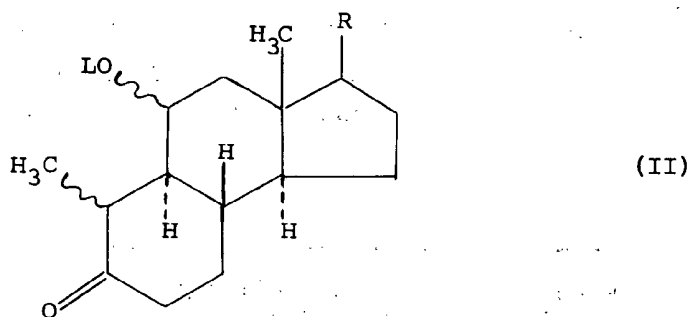
(I)

124595

2

hvor R betegner en okso- eller CH_3CO -gruppe.

Frengangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at et desA-steroid med formel (II):



hvor R har foran angitte betydning, og
LO betegner en lavere-alkyl-sulfonyloksy-
eller p-toluensulfonyloksygruppe,

oppvarmes i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel,
eventuelt i nærvær av en base.

Fortrinnsvis anvendes en svak base, f.eks. et salt av karboksylsyre (f.eks. en lavere alkansyre) med et alkalimetall eller et jordalkalimetall, f.eks. natriumacetat, kaliumacetat eller lignende. Som angitt, utføres elimineringen hensiktsmessig i et vandig organisk oppløsningsmiddel; egnede oppløsningsmidler er slike som dilavere alkyl-formamider, f.eks. dimetylformamid, lavere alkansyrer, f.eks. eddiksyre eller lignende. Når et protonaksepterende oppløsningsmiddel, slik som dimetylformamid, anvendes, kan det selv tjene som base for denne elimineringsreaksjon, d.v.s. hvis oppløsningsmidlet er basisk, da kan elimineringen utføres uten tilsetning av et separat basisk materiale.

Forløpet av frengangsmåten ifølge oppfinnelsen var overraskende. Det var nemlig kjent fra det sveitsiske patent nr. 186.578 at elimineringen av en 11-mesyloksygruppe fra et steroid gir et 9,11-umettet steroid. Overfor dette innføres i foreliggende tilfelle en dobbeltbinding i 9,10-stilling.

Forbindelser med formel (I) utgjør mellomprodukter ved frem-

stilling av farmasøytisk verdifulle $9\beta,10\alpha$ -steroider, til hvilke de kan omdannes ved f.eks. å hydrogenere med en edelmetallkatalysator og kondensere med det således oppnådde $9\beta,10\beta$ -desA-androst-(eller pregn)-5-on med metylvinylketon.

I de følgende eksempler er alle temperaturer angitt i Celsius-grader. De nedenfor anvendte Florisiladsorbenter er en syntetisk magnesium-silikagel med kornstørrelse 100 - 200 mesh (kfr. Merck Index, 7. utgave, 1960, side 1590). Gjennom denne beskrivelse er det vedrørende forbindelser av 17β -pregnanrekken underforstått at det er forbindelser av 17β -pregnanrekken som det er tale om, med mindre det spesielt vises til det motsatte.

EKSEMPEL 1.

En oppløsning av 200 mg 11α -hydroksy- 10β -desA-pregnan-5,20-dion-metansulfonat i 50 ml dimetylformamid tilbakeløpsbehandles i 8 timer og dampes så inn til tørrhet. Residuet kromatograferes på en Florisil (adsorbent) kolonne. Eluering med 2 %'ig etylacetat-benzen og inndampning av eluatet ga desA-pregn-9-en-5,20-dion i form av fargeløse nåler, smeltepunkt $111 - 113^{\circ}$.

EKSEMPEL 2.

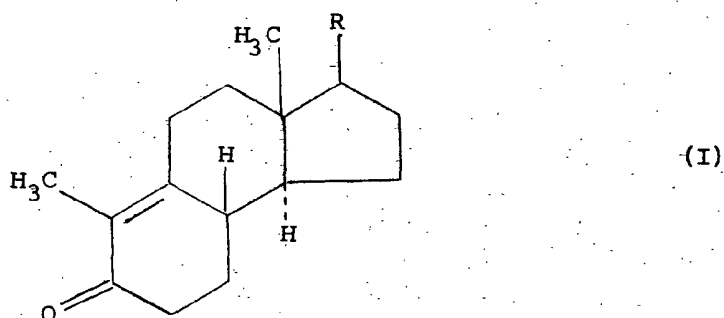
250 mg 11β -hydroksy- 10β -desA-androstan-5,17-dion og 250 mg p-toluensulfonsyre-monohydrat i 20 ml benzen tilbakeløpsbehandles i nitrogen-atmosfære i 6 timer. Reaksjonsblandingen vaskes så med en vandig oppløsning av natriumbikarbonat og så med vann, tørres over natriumsulfat, filtreres og dampes så inn til tørrhet. Residuet kromatograferes over silikagel (5 g) i diklormetan. Knusing av residuet oppnådd fra det første 250 ml eluatet gir krystaller av desA-androst-9-en-5,17-dion som etter omkrystallisasjon fra cykloheksan smelter ved $123 - 123,5^{\circ}\text{C}$.

124595

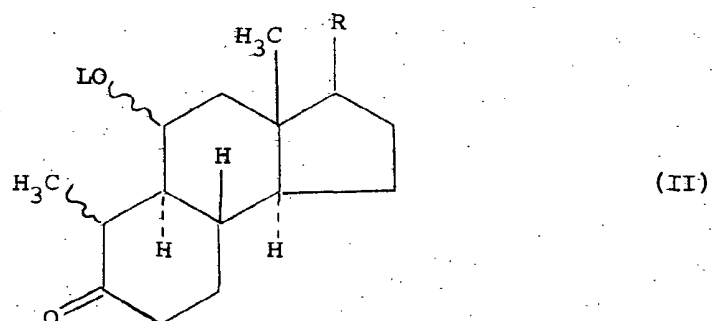
4

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av desA-steroider med formel (I)



hvor R betegner en okso- eller CH_3CO -gruppe, karakterisert ved at et desA-steroid med formel (II)



hvor R har foran angitte betydning, og LO er en lavere-alkyl-sulfonyloksy- eller p-toluensulfonyloksygruppe, oppvarmes i et vannfritt organisk oppløsningsmiddel.

Anførte publikasjoner: -