



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147375 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4097/78

(22) Indleveringsdag: 15 sep 1978

(41) Alm. tilgængelig: 27 mar 1979

(44) Fremlagt: 09 jul 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 sep 1977 NL 7710462

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 J 5/00  
C 07 J 7/00

(71) Ansøger: \*AKZO N.V.; Arnhem, NL.

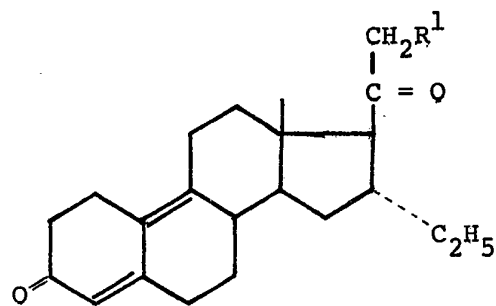
(72) Opfinder: Max Salomon de \*Winter; NL.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af del-  
ta<sub>4,9</sub>-pregnanderivater

UK 147375 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte  $\Delta^{4,9}$ -pregnanderivatør med den almene formel



hvor  $R^1$  betegner F, OH eller  $OR^2$ , og  $R^2$  er en acylgruppe med 1 til 18 carbonatomer. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede pregnanderivater har progestational og/eller ovulationsinhiberende virkning.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er strukturelt beslægtede med de 19-nor-pregnaner, som kendes fra USA patentskrift nr. 3.631.077, og som har progestativ, ovulationsinhiberende virkning.

Sammenlignet med kendte beslægtede forbindelser, f.eks. de fra nævnte USA patentskrift kendte forbindelser, er de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser imidlertid langt mere virksomme som progestationale midler.

F.eks. er  $16\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,9}$ -(19-nor)-pregnadien-3,20-dion-21-dodecanoat (jvf. det efterfølgende eksempel III)

ved Clauberg-Junken-prøven for progestational virkning mere end ti gange så virksom som  $16\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-21-dodecanoat (forbindelse kendt fra USA patentskrift nr. 3631.077). Sammenlignes de tilsvarende 21-hydroxy-forbindelser, er det progestationale aktivitetsforhold ca. 30, og sammenlignes de tilsvarende 21-fluor-forbindelser, er nævnte forhold ca. 10.

Også den ovulationsinhiberende virkning af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er meget kraftigere end tilfældet er for de forbindelser, der kendes fra nævnte USA patentskrift.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at den tilsvarende 10-carboxy- $\Delta^4$ -3-ke-ton omsættes med jod eller brom eller et jod- eller bromfrigørende middel i nærværelse af en passende heterocyklisk, tertiær amin, hvorefter en 21-hydroxygruppe ønsket esterificeres eller omdannes til en 21-fluorgruppe.

I en hensigtsmæssig udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er  $R^1$  fluor. Alternativt kan  $R^1$  være OH eller  $OR^2$ ,

i hvilket sidstnævnte tilfælde  $R^2$  er dodecanoyl.

Det er eksempelvis muligt at fremstille en forbindelse med formlen I ved at gå ud fra den pågældende 10-carboxy- $\Delta^4$ -3-ke-ton, der om-sættes med jod eller brom, fortrinsvis jod, i nærværelse af en eller flere passende heterocykliske tertiære aminer, som har aromatisk ka-rakter og kendes af fagmanden på området. Denne omsætning udføres generelt ved en forøget temperatur (mellem ca. 35°C og ca. 180°C), så at 10-carboxylgruppen fjernes, og en dobbeltbinding samtidig dan-nes i 9(10)-stillingen.

Eksempler på passende heterocykliske tertiære aminer med aromatisk karakter er pyridin,  $\alpha$ -collidin,  $\beta$ -collidin,  $\gamma$ -collidin, 2,4-lutidin, 2,6-lutidin, 3,4-lutidin, quinolin, isoquinolin,  $\alpha$ -picolin,  $\beta$ -picolin og  $\gamma$ -picolin. Pyridin er den mest foretrukne benyttede amin.

Mængden af tertiær amin skal være tilstrækkelig (dvs. effektiv) til fuldstændig opløsning af det som udgangsmateriale benyttede steroid, og mængden afhænger af den valgte 10-carboxy- $\Delta^4$ -3-ke-ton og tertiære amin, men ligger inden for den bestemmelse, som kan foretages af fag-manden på området.

Om ønsket kan andre indifferente organiske fortyndingsmidler eller opløsningsmidler være til stede, såsom benzen, toluen, xylen, methy-lendichlorid, carbontetrachlorid, chlorbenzen og lignende.

Mængden af jod eller brom, som skal benyttes, er ca. 1 molækvivalent pr. molækvivalent steroid (II), idet den benyttede mængde generelt ligger mellem 1,0 og 1,1 molækvivalent pr. molækvivalent steroid (II). I stedet for molekylært jod eller brom kan jod- eller bromfrigørende stoffer også anvendes, såsom N-jod-acetamid, N-jod-succinimid, tri-methylammonium-jodid-perjodid, pyridinperjodid-hydro-jodid eller de tilsvarende bromforbindelser.

Eksempler på passende udgangsmaterialer er: 10 $\beta$ -carboxy-16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -

pregnen-3,20-dion,  $10\beta$ -carboxy- $16\alpha$ -ethyl-21-acyloxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion og  $10\beta$ -carboxy- $16\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

Udgangsmaterialerne kan fremstilles ud fra de tilsvarende  $3\beta$ -hydroxy- $5\alpha$ -brom- $6\beta$ , $19$ -epoxyforbindelser, der dannes som mellemprodukter ved kendte fremgangsmåder til fremstilling af en  $19$ -nor-pregnanforbindelse ud fra en pregnanforbindelse, således som det eksempelvis fremgår af USA patentskrift nr. 3.631.077, eksempel VI. Sådanne  $3\beta$ -hydroxy- $5\alpha$ -brom- $6\beta$ , $19$ -epoxy-pregnanderivater oxideres først til de tilsvarende  $3$ -oxo- $\Delta^4$ - $6\beta$ , $19$ -epoxider, f.eks. med chromsyre. Epoxidringen underkastes derpå reduktiv åbning, f.eks. ved behandling med zink/eddikesyre i isopropanol efterfulgt af behandling med fortyndet svovlsyre, så at der opnås  $3$ -oxo- $\Delta^4$ - $19$ -hydroxy-pregnanderivater.

Disse sidstnævnte forbindelser bliver til slut oxideret, f.eks. med chromsyre i acetone, til opnåelse af de ønskede  $3$ -oxo- $\Delta^4$ - $10\beta$ -carboxyforbindelser.

Efter omsætningen af  $10$ -carboxy- $\Delta^4$ - $3$ -ketonen med jod, brom eller et jod- eller bromfrigørende middel, kan en  $21$ -hydroxygruppe i de således opnåede  $\Delta^{4,9}$ -pregnanderivater ifølge opfindelsen om ønsket esterificeres eller omdannes til en  $21$ -fluorgruppe. En  $21$ -OH-gruppe, en  $21$ -estergruppe eller en  $21$ -fluorgruppe kan indføres på forskellige måder, og en tilstedeværende  $21$ -OH-gruppe kan omdannes til en  $21$ -F-gruppe. Se eksempelvis USA patentskrift nr. 3.631.077.

En  $21$ -hydroxygruppe kan esterificeres ved omsætning med en organisk carboxylsyre eller et funktionelt derivat deraf, såsom syrechloridet eller syreanhydridet.

Acylgruppen ( $1$ - $18C$ ), som eventuelt er til stede i  $21$ -stillingen, kan være afledt af passende organiske syrer, f.eks. eddikesyre, propionsyre, smørsyre, valerianesyre, ønanthsyre, caprinsyre, undecansyre, laurinsyre, palmitinsyre, undecensyre, oleinsyre, trimethyleddikesyre, cyklopentylcarboxylsyre, cyklohexyleddikesyre, phenylpropionsyre, benzoesyre, cyklooctyleddikesyre, phenoxyeddikesyre og adamantancarboxylsyre. Acylgruppen er fortrinsvis usubstitueret.

De omhandlede forbindelser kan, generelt efter blanding med passende excipienser og om ønsket med andre aktive midler, administreres parenteralt eller enteralt, især ad den orale vej, i form af opløsninger, suspensioner, emulsioner eller faste farmaceutiske præparater, såsom tabletter, piller, kapsler, drageer, suppositorier og lignende, som er velkendte for fagmanden på området.

Mængden af aktiv bestanddel pr. dosisenhed til daglig administration (dvs. farmaceutisk effektiv mængde) ligger i intervallet fra ca. 0,05 til ca. 2,5 mg, fortrinsvis fra ca. 0,1 til ca. 2,0 mg. Oral administration i enhedsdosisform foretrækkes, og mest foretrukket er én enhed pr. dag.

Eksempler på fremstilling af udgangsmaterialer.

(a) 58,3 ml 4N chromsyre blev ved 40°C sat til en opløsning af 15 g 3 $\beta$ ,21-dihydroxy-5 $\alpha$ -brom-6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-pregnan-20-on-21-acetat i 180 ml chloroform under omrøring i løbet af 30 minutter. Blandingen blev omrørt i yderligere 4 1/2 time ved 40°C, hvorefter den blev kølet til stuetemperatur (ca. 25°C), og 77,5 ml vand blev tilsat. Det organiske lag blev fraskilt, og det vandige lag blev ekstraheret to gange med chloroform. 4,65 g NaHCO<sub>3</sub>, 1,55 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og 6,2 ml pyridin blev sat til de forenede chloroformlag, hvorefter saltene blev fjernet ved hjælp af filtrering med anvendelse af en pumpe, og den tilbageværende chloroformopløsning blev inddampet til tørhed. Resten blev kromatograferet (toluen/ethylacetat, 6:4), og det således opnåede produkt blev krystalliseret fra acetone/petroleumsether, hvorved der opnåedes 8,1 g 6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-21-acetat med smeltepunkt 159-161°C og  $[\alpha]_D^{20} = -28,0^\circ$  (i CHCl<sub>3</sub>).

På lignende måde blev 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -brom-6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor-pregnan-20-on (opnået ud fra 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ ,21-dibrom-6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-pregnan-20-on ved indvirkning af sølvfluorid i acetonitril) omdannet til 6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 153-154°C.

(b) 10 g zinkpulver og 5 g 6 $\beta$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-21-acetat blev suspenderet i en blanding af 40 ml isopropanol og 10 ml vand. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i en nitrogenatmosfære, og 42 ml eddikesyre blev dråbevis tilsat i løbet af 15 minutter, hvorefter blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i yderligere en time. Zink blev fjernet ved hjælp af vakuumfiltrering gennem "Hyflo" <sup>®</sup> (Johns Manville Co., Denver Col.) diatoméjerd, og filterkagen blev vasket med varm isopropanol/vand, 5:1 efter vægt. Efter køling til 30°C blev 4,2 ml koncentreret svovlsyre i 15 ml vand sat til reaktionsblandingen, idet man sørgede for, at temperaturen blev holdt under 40°C. Efter omrøring i ca. 1 time blev pH-værdien indstillet til ca. 5 med fortyndet natriumhydroxid, isopropanolen blev fjernet ved hjælp af destillation, og præcipitatet blev filtreret fra og vasket med vand indtil neutral reaktion. Kromatografi (toluen:acetone, 1:1) og krystallisation fra acetone resulterede i 4 g 16 $\alpha$ -ethyl-19,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-21-acetat (smeltepunkt 132-135°C,  $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$  i CHCl<sub>3</sub>).

På lignende måde blev 6 $\alpha$ ,19-oxido-16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion omdannet til 16 $\alpha$ -ethyl-19-hydroxy-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion (smeltepunkt 194-198°C  $[\alpha]_D^{20} = +129^\circ$  (i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)).

c) 6 ml 8N chromsyre blev under nitrogen og ved en temperatur under 15°C sat til en opløsning af 2 g 16 $\alpha$ -ethyl-19,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-21-acetat i 70 ml acetone. Efter omrøring i 2 timer ved stuetemperatur blev 4,8 ml methanol dråbevis sat til reaktionsblandingen.

Efter omrøring i yderligere en timer blev chromsaltene filtreret fra med anvendelse af en pumpe, og reaktionsblandingen blev udhældt i 500 ml vand. Den vandige blanding blev ekstraheret med methylenchlorid, og ekstrakten blev vasket med kold 2N natriumhydroxid. Det alkaliske lag blev vasket med toluen/ether 1:1 og derefter syrnet med eddikesyre til pH 4,5. Ekstraktion med methylenchlorid, vaskning af ekstrakten med vand, tørring over natriumsulfat, indampning af

ekstrakten til tørhed og kromatografi af resten (toluen/acetone 1:1) resulterede i 1,4 g 10 $\beta$ -carboxy-16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion med smeltepunkt 104-108°C (dekomponering) og  $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ$  (i CHCl<sub>3</sub>).

På lignende måde blev 16 $\alpha$ -ethyl-19-hydroxy-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion omdannet til 10 $\beta$ -carboxy-16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

#### Eksempel I

En blanding af 3,6 g jod og 36 ml pyridin blev under omrøring under en nitrogenatmosfære sat til en opløsning af 5,50 g 10 $\beta$ -carboxy-16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion i 55 ml pyridin. Blandingen blev opvarmet under omrøring til ca. 110°C i ca. 5 minutter, hvorefter den blev udhældt i 350 ml isvand. Efter syring med 750 ml 2N salt-syre blev blandingen ekstraheret med methylenchlorid. Ekstrakten blev vasket med en 5% opløsning af natriumthiosulfat efterfulgt af vand indtil neutral reaktion, hvorefter den blev tørret over natriumsulfat. Den tørrede ekstrakt blev kogt med salt, filtreret gennem "Hyflo"<sup>®</sup> og inddampet til tørhed. Kromatografi af resten (hexan/ethylacetat 7:3 efter vægt) og krystallisation fra diethylether resulterede i 2,2 g 16 $\alpha$ -ethyl-21-fluor- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 104-105°C,  $[\alpha]_D^{20} = -160^\circ$  i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### Eksempel II

Under de samme betingelser og på tilsvarende måde som anført i eksempel I blev 5,47 g 10 $\beta$ -carboxy-16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion i 55 ml pyridin omsat med 3,6 g jod i 36 ml pyridin. Oparbejdning af reaktionsblandingen resulterede i 1,5 g 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 147-148°C,  $[\alpha]_D^{20} = -167,7^\circ$  i dioxan).

#### Eksempel III

En opløsning af 1,9 ml dodecanoylchlorid i 7 ml acetone blev dråbevis ved -10°C under en nitrogenatmosfære sat til en omrørt opløs-

ning af 1,6 g 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-dion i 6 ml pyridin og 2 ml acetone. Efter omrøring i 16 timer ved 0-5°C tilsattes 3,5 ml pyridin og 7 ml vand, og det hele blev omrørt i yderligere en time ved ca. 0°C. Reaktionsblandingen blev derpå omrørt i 2 timer ved ca. 45°C, hvorefter den blev udhældt i 200 ml isvand og ekstraheret med diethylether. Ekstrakterne blev i rækkefølge vasket med 15 ml 2N svovlsyre, 4 gange med 10 ml kold 0,5N natriumhydroxidopløsning og endelig med vand indtil neutral reaktion. Tørring over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og inddampning til tørhed resulterede i 2,3 g af en rest, som ved kromatografi på 100 g silica med hexan/ethylacetat 9:1 resulterede i 2,0 g 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-dion-21-dodecanoat (olie med  $[\alpha]_D^{20} = -83,8^\circ\text{C}$  i dioxan).

21-heptanoatet, olie med  $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ , 21-decanoatet, olie med  $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ$ , 21-cyklooctylacetatet, olie med  $[\alpha]_D^{20} = -112^\circ$ , 21-trimethylacetatet, olie med  $[\alpha]_D^{20} = -110^\circ$ , og 21-acetatet med smp. 97-99°C og  $[\alpha]_D^{20} = -146^\circ$  blev fremstillet på tilsvarende måde.

#### Eksempel IV

(a) 0,15 ml methan-sulfonylchlorid blev dråbevis ved -20°C under nitrogen sat til en omrørt opløsning af 0,42 g 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,9}$ -pregnadien-3,20-dion i 4,2 ml tør pyridin. Efter omrøring i 16 timer ved ca. -20°C blev blandingen udhældt i 40 ml isvand. Ekstraktion med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> på den sædvanlige måde resulterede i 0,43 g af 21-mesylatet.

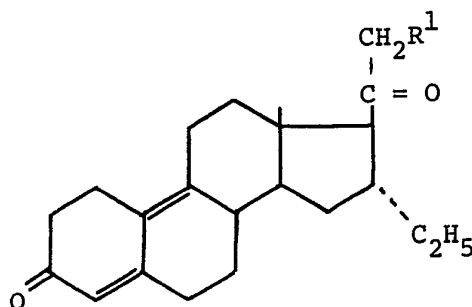
(b) En opløsning af 0,24 g tør NaI i 5 ml acetone blev ved stuetemperatur under nitrogen sat til en omrørt opløsning af 0,42 g 21-mesylat i 10 ml acetone. Reaktionsblandingen blev kogt i 30 minutter, hvorefter den blev udhældt i 100 ml isvand. Ekstraktion med methylenchlorid og yderligere oparbejdning resulterede i 0,37 g af 21-jodidet.

(c) En opløsning af 0,34 g 21-jodid i 10 ml acetonitril blev opvarmet under et nitrogenlag og i mørke til ca. 65°C. Ved denne temperatur blev derpå en suspension af 0,29 g AgF i 1,2 ml destilleret vand tilsat. Reaktionsblandingen blev omrørt ved 65°C i 24 timer.

Efter køling til 25°C blev sølvsaltene fjernet ved hjælp af filtrering gennem "Hyflo"®. På filteret tilbageværende materiale blev vasket med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og filtratet blev indampet til et rumfang på ca. 5 ml på en rotationsfordamper. Efter udhældning i 40 ml isvand blev reaktionsblandingen ekstraheret med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og ekstrakten blev oparbejdet på den sædvanlige måde, hvilket resulterede i 0,27 g 16α-ethyl-21-fluor-Δ<sup>4,9</sup>-pregnadien-3,20-dion (smeltepunkt 104-105°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -160° i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af Δ<sup>4,9</sup>-pregnanderivater med den almene formel



hvori R<sup>1</sup> betegner F, OH eller OR<sup>2</sup>, og R<sup>2</sup> er en acylgruppe med 1 til 18 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at den tilsvarende 10-carboxy-Δ<sup>4</sup>-3-keton omsættes med jod eller brom eller et jod- eller bromfrigørende middel i nærværelse af en passende heterocyklisk, tertiær amin, hvorefter en 21-hydroxygruppe om ønsket esterificeres eller omdannes til en 21-fluorgruppe.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R<sup>1</sup> er F.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R<sup>1</sup> er OH eller OR<sup>2</sup>, og at R<sup>2</sup> er dodecanoyl.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3631077.