

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162100 B

PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2654/84

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 07 J 1/00

(22) Indleveringsdag: 29 maj 1984

C 07 J 5/00

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1984

C 07 J 9/00

(44) Fremlagt: 16 sep 1991

C 07 J 41/00

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 maj 1983 SE 8303031

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET \*LEO; Box 941; 251 09 Helsingborg, SE

(72) Opfinder: Anders Robert \*Stamvik; SE, Sten Krister \*Kristensson; SE, Karl-Erik \*Lundvall; SE

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af steroidestere

(56) Fremdragne publikationer

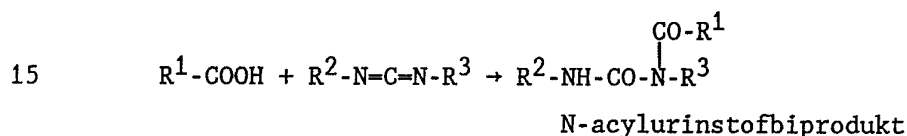
(57) Sammendrag:

2654-84

Forbedret steroidestersyntese, hvor carbodiimider og katalytiske mængder 4-(tert.amino)-pyridiner i kombination med syrekatalysatorer anvendes som kondensationsmidler, hvilket resulterer i rene, ikke misfarvede forbindelser med høje udbytter.

Den foreliggende opfindelse angår en forbedret steroidestersyntese, hvor carbodiimider og katalytiske mængder 4-(tert.amino)-pyridiner i kombination med syrekatalysatorer anvendes som kondensationsmidler, hvilket resulterer i rene, ikke misfarvede forbindelser med høje udbytter.

USA-Patentskrift nr. 4.180.504 beskriver en fremgangsmåde til fremstilling af carboxylsyreestere, hvorved en carboxylsyre og en hydroxyforbindelse omsættes i nærværelse af et carbodiimid, pyridin eller 3- eller 4-lavere alkylpyridin samt en stærk syre. Forbedringen ved denne fremgangsmåde er tilstedeværelsen af den stærke syre, hvilket forøger udbyttet ved at nedsætte den samtidige dannelse af et N-acylurinstofbiprodukt ud fra carbodiimidet og carboxylsyren. Dannelsen af dette biprodukt illustreres nedenfor:



Det har imidlertid vist sig, at fremgangsmåden ifølge USA-patentskriftet, hvilken fremgangsmåde som regel virker tilfredsstillende og giver høje udbytter, resulterer i misfarvede, kontaminerede produkter (estere), når hydroxyforbindelsen udgøres af en hydroxysteroidforbindelse. Misfarvningen af disse steroidestere (= produkter af carboxylsyre og en hydroxysteroidforbindelse) er umådeligt vanskelig at fjerne. Det er praktisk talt umuligt at fremstille rene produkter, selv når der udføres gentagne omkrystallisationer, og der anvendes aktivkul eller silicagel.

Grundene til, at misfarvninger forekommer hos steroidforbindelser, er ikke kendte. Selv om den katalytiske mængde af den stærke syre reduceres til ca. 0,005 mol af den begrænsende ester-dannende bestanddel, er den vundne steroidester stadig misfarvet.

Problemet med misfarvningen er særlig alvorligt, når steroidesterne skal anvendes som lægemidler, hvor myndighedernes krav til bl.a. renhed er meget strenge.

- Endvidere er det kendt fra en artikel af B. Neises et al. i *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 1978, s. 522, at forestringen af en syre med en alkohol under anvendelse af dicyclohexylcarbodiimid (nedenfor forkortet DCC) som kondensationsmiddel aktiveres ved tilsætning af en
- 5 katalytisk mængde 4-dimethylaminopyridin (nedenfor forkortet DMAP). Ifølge artiklen undertrykkes dannelsen af biprodukter. Artiklen refererer kun til en undersøgelse af lavere alkanoler. Der blev først fundet krystallinske produkter efter oprensning under anvendelse af en silicagelsøjle.
- 10 Når fremgangsmåden ifølge artiklen af B. Neises blev anvendt til fremstilling af steroidestere, viste det sig imidlertid, at der dannedes N-acylurinstofbiprodukter. Disse biprodukter var vanskelige at fjerne, og der blev opdaget følgende sammenhæng: jo højere molekylvægt syren havde, jo vanskeligere var det at fjerne biproduktet.
- 15 Når der anvendtes det samme molforhold mellem steroid og syre, blev der altid fundet uændret steroid, når reaktionen var færdig, hvilket viste, at en del af den anvendte carboxylsyre var blevet forbrugt ved dannelsen af N-acylurinstoffer. Når der anvendes dyre carboxylsyrer med højere molekylvægt, er det en betydelig ulempe, at disse syrer
- 20 forbruges ved dannelsen af N-acylurinstofferne.

De ovenfor anførte steroidestere kan således ikke fremstilles uden problemer, hvis de kendte fremgangsmåder anvendes. Der opstår yderligere problemer, når esterne skal anvendes inden for lægevidenskaben og uundgåeligt skal fremstilles i industriel målestok i ren, ikke

25 misfarvet form.

Ifølge den foreliggende opfindelse har det nu meget overraskende vist sig, at de ovenfor anførte problemer kan undgås ved at anvende en kombination af en stærk syre og en pyridin med en tertiær aminogruppe i 4-stillingen. Når denne kombination anvendes, undertrykkes dannelsen af N-acylurinstoffer til ubetydelige mængder, og steroidesterne

30 kan fremstilles med høje udbytter som rene forbindelser uden nogen misfarvning.

I overensstemmelse med fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse (jfr. eksempel 5-8) kan hydroxysteroidforbindelser, som har et

- cyclopentanophenanthren-carbon-skelet med højst 40 carbonatomer og med en primær, sekundær eller phenolisk hydroxygruppe, forestres med carboxylsyrer, hvilket giver udmærkede udbytter af estere med høj renhed og god farve, når der anvendes omtrentlig ækvimolære mængder af den reagerende carboxylsyre og hydroxysteroidforbindelsen. Forestringen skal udføres i et inert organisk opløsningsmiddel under anvendelse af et carbodiimid som kondensationsmiddel og i nærværelse af en pyridin med en tertiær aminogruppe i 4-stillingen såsom en di- (lavere alkyl)aminogruppe, en pyrrolidinogruppe, en piperidinogruppe, en morpholinogruppe eller en 4-methyl-1-piperidinyldgruppe samt en stærk syre. Selv om både 4-(tert.amino)-pyridinen og den stærke syre fortrinsvis anvendes i katalytiske mængder, har det vist sig at være fordelagtigt at anvende en molær mængde af den stærke syre, som er mindre end den molære mængde af den anvendte 4-(tert.amino)-pyridin.
- 15 En type ester, som fortrinsvis syntetiseres ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, er steroidalkoholer forestret med værdifulde carboxylsyrer. Denne type ester har stor farmaceutisk interesse, fx når den indgår i antitumormidler og langtidsvirkende hormonale midler.
- 20 Opfindelsens formål er at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af en carboxylsyrestteroidester med høj renhed og med forbedret udbytte og farve.

- Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man i et inert organisk opløsningsmiddel, som er ikke-reaktivt med reaktanterne og reaktionsprodukterne under reaktionsbetingelserne, omsætter en carboxylsyre, en hydroxysteroidforbindelse, som har et cyclopentanophenanthren-carbon-skelet med højst 40 carbonatomer, og som er valgt fra gruppen bestående af steroide primære og sekundære alkoholer og phenoler, og et carbodiimid i nærværelse af en kombination af en 4-(tert.amino)-pyridin og en stærk syre.
- 25
- 30

Steroider indeholdende primære, sekundære og phenoliske hydroxygrupper, der er egnede til forestring med carboxylsyrer under anvendelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er hydroxysteroider med et carbon-skelet valgt fra gruppen bestående af estra-1,3,5(10)-trien,

androstan, androst-4-en, androst-5-en, estr-4-en, estr-5(10)-en, pregn-4-en, pregna-4,6-dien, pregna-5-en, pregna-1,4-dien, cholestan og cholest-5-en.

5 Det foretrækkes, at den eller de hydroxygrupper, som skal forestres, er placeret i 3-, 16-, 17- eller 21-stillingen i nævnte carbon-skelet.

Hydroxygrupper, som forekommer i steroiderne, og som ikke skal forestres ved den omhandlede fremgangsmåde, kan være frie, forestret med en monocarboxylsyre valgt fra gruppen bestående af lavere alkansyrer  
10 og benzoesyre, forethret med en alkohol valgt fra gruppen bestående af aliphatiske og alicycliske alkoholer med højst 6 carbonatomer eller omdannet til et acetonid.

Som eksempler på steroider og derivater deraf, som kan anvendes som hydroxyforbindelser ved den omhandlede fremgangsmåde, kan følgende  
15 nævnes, idet de almindelige navne på steroider er anvendt, som de findes i litteraturen (fx i 9. udgave af Merck Index):

Estron; estradiol; estradiol 3-acetat; estradiol 17 $\beta$ -acetat; estriol; estriol 3-acetat; estriol 3,16 $\alpha$ -diacetat; estriol 16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diacetat; estradiol 3-methylether; estradiol 3-cyclopentylether; 17 $\alpha$ -ethynylestradiol; androsteron; epiandrosteron; dihydrotestosteron; androstandiol; androstandiol 3 $\alpha$ -acetat; testosteron; androstendiol; androstendiol 3 $\beta$ -acetat; dehydroepiandrosteron; 19-nortestosteron; ethynodiol; pregnenolon; deoxycorticosteron; cortison; hydrocortison; prednison; prednisolon; prednisolon 17-benzoat; 9 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -methylprednisolon; 9 $\alpha$ -fluor-16 $\beta$ -methylprednisolon; 9 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon, 16,17-acetonid; og cholesterol.  
20  
25

Særlig foretrukne hydroxysteroider er estradiol, estriol, testosteron, dihydrotestosteron, 19-nortestosteron, deoxycorticosteron, cortison, hydrocortison, prednison og prednisolon.

30 Mest foretrukne er 19-nortestosteron og prednisolon.

Carboxylsyre, som er egnede til at blive omdannet til carboxylsyre-steroidestere ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, kan have meget forskellig struktur, men er almindeligvis dyre at købe eller fremstille. Hvis sådanne syrer har substituent, som kan

5 reagere med carboxylsyredelen i molekylet under de anvendte reaktionsbetingelser, fx reaktive hydroxy-, amino- eller thiolgrupper, kan sådanne grupper beskyttes ved i og for sig kendte fremgangsmåder i løbet af reaktionen (se fx (1) og (2); tallene i parentes henviser til litteratursteder, som er anført efter eksemplerne).

- 10 Foretrukne carboxylsyre har en molekylvægt, der er højere end 100.

Foretrukne carboxylsyre er alkan- og alkensyre med 6-12 carbonatomer og substituerede eller usubstituerede phenylalkansyre med højst 22 carbonatomer og fortrinsvis med én substituent i benzenringen som er en bis- $\beta$ - eller - $\gamma$ -halogenalkyl-substitueret aminogruppe eller en alkoxygruppe med fortrinsvis 3-12 carbonatomer. Særlig

15 foretrukne syrer af denne type er heptansyre, decansyre, undecansyre, undecansyre og dodecansyre, 4-(bis(2-chlorethyl)aminophenyl)-2-aminopropionsyre, 3-(4-bis(2-chlorethyl)aminophenyl)-2-acetamidopropionsyre, 4-(4-bis(2-chlorethyl)aminophenyl)smørsyre og 3-(4-alkoxyphenyl)propionsyre

20 nyl)propionsyre såsom 3-(4-propyloxyphenyl)propionsyre og 3-(4-hexyloxyphenyl)propionsyre.

Der kan anvendes forskellige typer carbodiimider såsom  $N,N^1$ -dicycloaliphatiske, fx  $N,N^1$ -dicyclohexylcarbodiimid, og  $N,N^1$ -dialiphatiske, fx  $N,N^1$ -diisopropylcarbodiimid.

- 25 Det foretrukne carbodiimid er  $N,N^1$ -dicyclohexylcarbodiimid.

Det anvendte pyridinderivat er en pyridin med en tertiær aminogruppe, fx valgt fra gruppen bestående af di-lavere alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morpholino og 4-methylpiperidino i 4-stillingen. Andre egnede tertiære aminogrunder findes i litteraturen, jfr. fx litteratursted (3) og (4).

30

Der anvendes fortrinsvis en katalytisk mængde i området 0,02-02 mol pr. mol af den begrænsende esterdannende bestanddel.

Den stærke syre kan være en organisk eller uorganisk syre såsom en tri-halogensubstitueret eddikesyre, fx trifluoreddikesyre eller trichloreddikesyre, en sulfonsyre, fx p-toluensulfonsyre eller methansulfonsyre, svovlsyre, salpetersyre, perchlorsyre eller et hydrogenhalogenid, fx hydrogenchlorid, hydrogenbromid eller hydrogeniodid. Det foretrækkes, at sådanne stærke syrer har en termodynamisk dissociationskonstant, udtrykt som deres pK-værdier i vand ved 25°C, på mindre end 1. Eksempler på pK-værdier for nogle af disse organiske syrer er: trifluoreddikesyre og trichloreddikesyre har begge pK-værdier på ca. 0,5, og p-toluensulfonsyre og methansulfonsyre har pK-værdier på henholdsvis ca. -1,3 og -1,5 (5).

Sulfonsyrerne foretrækkes.

Den stærke syre anvendes i en katalytisk mængde, fortrinsvis i området 0,01-0,15 mol pr. mol af den begrænsende esterdannende bestanddel. Der anvendes fortrinsvis en molær mængde, der er mindre end den molære mængde af den anvendte 4-(tert.amino)-pyridin. Den foretrukne mængde er i området 0,2-0,8 mol pr. mol af den nævnte 4-(tert.amino)-pyridin.

Det anvendte opløsningsmiddel kan være et hvilket som helst sædvanligt opløsningsmiddel, som er velkendt inden for teknikken til forstringsreaktioner, eller en blanding af sådanne opløsningsmidler, som er forlignelige med reaktionen. Et sådant opløsningsmiddel kan være carbonhydrider, halogenerede carbonhydrider, ethere, estere, ketoner eller amider.

Blandt de halogenerede og ikke-halogenerede carbonhydrider kan følgende nævnes som repræsentative opløsningsmidler: chloroform, methylenchlorid, benzen, chlorbenzen og toluen.

Det foretrækkes, at etherne, esterne, ketonerne og amiderne er aliphatiske. Repræsentative eksempler på sådanne opløsningsmidler er dioxan, tetrahydrofuran, diethylether, ethylacetat, acetone, butanon og dimethylformamid.

Methylenchlorid og ethylacetat er særlig foretrukne opløsningsmidler.

Blandt de steroidestere, som fremstilles ifølge den omhandlede fremgangsmåde, kan følgende især nævnes:

21-(4-(4-N,N-bis(2-chlorethyl)amino)phenyl)butanoyloxy)-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (= prednimustin);

- 5 17 $\beta$ -(3-(4-hexyloxyphenyl)propanoyloxy)estr-4-en-3-on (= Anadur®) og  
17 $\beta$ -(decanoyloxy)estr-4-en-3-on (= 19-nortestosteron-decanoat).

#### *Reaktionstemperatur*

Reaktionen kan bekvemt udføres ved stuetemperatur. Reaktionen er ofte exotermisk og kan reguleres ved en afkølingsproces, hvis det ønskes.

- 10 Temperaturen er ikke kritisk, bortset fra, at den ikke bør være så høj, at den forårsager uønskede bivirkninger, eller så lav, at reaktionen forløber så langsomt, at den er uøkonomisk. Det foretrukne område er 0-30°C.

#### *Reaktionstryk*

- 15 Det tryk, der anvendes over reaktionsblandingen under reaktionen, er ikke særlig kritisk. Til de fleste formål er atmosfærisk tryk tilstrækkeligt. I nogle tilfælde kan superatmosfærisk tryk imidlertid være ønskeligt og nyttigt. Trykket kan også være under atmosfærisk tryk, hvis det ønskes.

- 20 *Reaktionstid*

Reaktionstiden kan variere inden for vide grænser, men for at få de bedste udbytter og den bedste økonomi skal reaktionen gives tilstrækkelig tid til at blive færdig. Ved stuetemperatur er mindre end 10 timers reaktionstid sædvanligvis tilstrækkeligt.

- 25 *Molforhold*

De esterdannende bestanddele, dvs. alkoholen og carboxylsyren, anvendes sædvanligvis i omtrentlig ækvivalente mængder. Imidlertid har

et overskud af én reaktant ikke nogen skadelig virkning på reaktionen, bortset fra det uøkonomiske deri og de sædvanligvis ledsagende problemer med ufuldstændigt omsatte udgangsmaterialer.

5 Et lille molært overskud af carbodiimid i forhold til den molære  
mængde af carboxylgrupperne anvendes sædvanligvis. Uomsat carbodiimid  
kan derefter nedbrydes, hvis det ønskes, ved tilsætning af en lavere  
alkansyre, fx eddikesyre.

#### *Oparbejdningsprocedure*

10 Reaktionsblandingen indeholdende det ønskede produkt oparbejdes i  
henhold til normale procedurer, som er nærliggende for fagfolk.

I nærværende beskrivelse betegner udtrykket "lavere", at den pågældende gruppe indeholder 1-4 carbonatomer. Således omfatter lavere alkyl og lavere alkan: methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.butyl, tert.butyl, methan, ethan, propan, butan og  
15 isobutan.

Den i nærværende beskrivelse anvendte nomenklatur er i overensstemmelse med de regler, som er udstedt af IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry, 1957, 1965 og 1971.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler 5-8, mens eksemplerne 1-4 er sammenligningseksempler.

#### **EKSEMPEL 1**

Eksempel 3 og 5 ifølge USA-patentskrift nr. 4.180.504 blev gentaget under anvendelse af de samme mængder forbindelser som beskrevet i disse eksempler. Efter tilsætningen af DCC begynder begge reaktions-  
25 blandinger at blive gullige, og efter nogle få timer ved stuetemperatur har begge reaktionsblandinger en stærkt rødbrun farve.

Efter omkrystallisation af isopropanol fås prednimustin i et udbytte på 80% som cremefarvede krystaller med et smeltepunkt på 164-165°C.

En yderligere omkrystallisation af isopropanol under anvendelse af enten aktivkul eller silicagel som affarvningsmidler giver i begge forsøg prednimustin med praktisk talt uændret farve i et udbytte på ca. 85%.

- 5 Når prednimustin fremstilles i henhold til eksempel 3, men batchstørrelsen forøges ca. 100 gange, forøges misfarvningen af slutproduktet i høj grad, og dets smeltepunkt viser sig at være 162-164°C. Efter adskillige omkrystallisationer under anvendelse af silicagel som affarvningsmiddel fås cremefarvede krystaller med et smeltepunkt på
- 10 164-165°C.

Forbindelsen  $17\beta$ -(3-(4-hexyloxyphenyl)propanoyloxy)estr-4-en-3-on (Anadur®) fås som et gult produkt i et udbytte på 85% efter omkrystallisation af methanol/vand. Smeltepunktet er 50-52°C. Heller ikke i dette tilfælde fjerner omkrystallisationer i nærværelse af aktivkul

15 eller silicagel den gule farve.

Hvis der anvendes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  eller ethylacetat som co-opløsningsmiddel, og mængden af pyridin formindskes til molforholdet 0,3, beregnet på 4-nortestosteron, medfører dette, at mindre end 50% af steroidet forestres (ifølge TLC), selv efter en reaktionstid på 8 dage.

- 20 Hvis der anvendes de samme forsøgsbetingelser som i eksempel 3 og 5, men med pyridin erstattet med de samme mængder af 3- eller 4-methylpyridin, giver dette også rødbrune reaktionsblandinger og resulterer i slutprodukter med de samme farver, som blev fundet med pyridin som opløsningsmiddel. Hvis pyridin anvendes som opløsningsmiddel, men p-
- 25 toluensulfonsyre (nedenfor forkortet pTSA) erstattes med de tilsvarende molære mængder af perchlorsyre, svovlsyre og hydrogenchlorid, ændrer dette ikke nogen af misfarvningerne.

Når mængderne af pTSA i eksempel 3 og 5 reduceres 10 gange, er farven på reaktionsblandingerne og slutprodukterne stadig den samme.

- 30 Til sidst gentages begge eksempler uden overhovedet at tilsætte pTSA. Nu misfarves reaktionsblandingerne og slutprodukterne ikke. På den anden side indeholder begge estere store mængder urenheder i form af

N-acylurinstoffer og den respektive carboxylsyre, som blev anvendt i forsøget, hvilket resulterer i lavere smeltepunkter og udbytter. End ikke efter adskillige omkrystallisationer fjernes disse urenheder.

## EKSEMPEL 2

- 5 Eksempel 1 og 2 i USA-patentskriftet blev gentaget med hexanol og phenol som hydroxygruppelholdige reaktionsdeltagere, hvilket resulterede i farveløse reaktionsblandinger og slutprodukter. De samme resultater blev opnået ved disse forsøg, når mængderne af pTSA forøges i henhold til artiklen af K. Holmberg et al. i *Acta Chem. Scand.*  
10 B 33, 1979, s. 410.

## EKSEMPEL 3

- Forbindelserne, der blev vundet i henhold til eksempel 8 i USA-patentskriftet, fremstilles også som beskrevet deri (fremgangsmåden ifølge eksempel 3). Alle reaktionsblandingerne undtagen én har en  
15 rødbrun farve efter nogle få timer. Den ene, som ikke er misfarvet, indeholder diethylstilbestrol og propionsyre. Alle de andre resultater i stærkt misfarvede slutprodukter med de forventede smeltepunkter.

## EKSEMPEL 4

- 20 Anadur® (jfr. eksempel 1) fremstilles ifølge den generelle fremgangsmåde beskrevet i artiklen af B. Neises et al. i *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 1978, s. 522.

- Til en omrørt opløsning af 5,48 g  $17\beta$ -hydroxyestr-4-en-3-on (19-nortestosteron, 20 millimol), 6 g 3-(4-hexyloxyphenyl)propionsyre (24  
25 millimol) og 0,24 g 4-dimethylaminopyridin (DMAP, 2 millimol) i 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sættes ved  $0^\circ\text{C}$  6,2 g dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 30 millimol). Reaktionsblandingen omrøres derefter ved stuetemperatur i 3 timer. Udfældet urinstof filtreres fra, og filtratet behandles som

beskrevet i artiklen. Efter den endelige inddampning til tørhed i vakuum krystalliseres remanensen af methanol/vand. Der fås 10,9 g af en forbindelse (i et udbytte på ca. 108%, hvis det beregnes som Anadur®) uden defineret smeltepunkt. Ifølge TLC indeholder forbindelsen 19-nortestosteron og store mængder N-acylurinstof, som er dannet med syren, og selv efter adskillige omkrystallisationer viser den sig stadig at indeholde 0,53% N, hvilket svarer til 8,6% af det nævnte N-acylurinstof.

Hvis der anvendes de samme molforhold og reaktionsbetingelser, men der startes med prednisolon og chlorambucil, giver dette lignende resultater, og der fås ingen rene forbindelser efter omkrystallisationer.

Der fås også 17-esteren af 19-nortestosteron med decansyre som et råprodukt indeholdende N-acylurinstof ud fra den anvendte syre, og denne urenhed kan ikke fjernes ved omkrystallisationer.

#### EKSEMPEL 5

Til en omrørt opløsning af 5,48 g 19-nortestosteron (20 millimol), 5,5 g 3-(4-hexyloxyphenyl)propionsyre (22 millimol), 0,24 g 4-dimethylaminopyridin (DMAP, 2 millimol) og 0,19 g p-toluensulfonsyre (pTSA, 1 millimol) i 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sættes langsomt ved ca. 15°C en opløsning af 5,2 g N,N'-dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 25 millimol) i 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Efter 4 timer ved stuetemperatur (der ses ingen misfarvning af reaktionsblandingen) tilsættes 1 ml eddikesyre for at nedbryde overskuddet af DCC. Udfældet urinstof filtreres derefter fra, og filtratet inddampes i vakuum. Til remanensen sættes 50 ml ethylacetat, og efter omrøring i 1 time filtreres uopløst urinstof fra, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen krystalliseres af methanol/vand. Der fås 9,4 g Anadur® (93%'s udbytte) som hvide krystaller med et smeltepunkt på 53-55°C og rent ifølge TLC.

På lignende måde fås rene hvide krystaller af Anadur® ud fra 19-nortestosteron (NT) og 3-(4-hexyloxyphenyl)propionsyre (PA) under anvendelse af forsøgsbetingelserne "nr. 1-27" vist i tabel 1 nedenfor,

hvor molforholdet NT:PA altid er 1:1,1, og de andre anførte data er beregnet på NT = 1,0. Reaktionsblandingerne viser ingen misfarvning i løbet af reaktionstiden.

## EKSEMPEL 6

- 5 Til en omrørt opløsning af 5,48 g 19-nortestosteron, 4 g decansyre, 0,24 g DMAP og 0,19 g pTSA i 35 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sættes langsomt ved  $10^\circ\text{C}$  en opløsning af 5,6 g DCC i 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Efter 5 timer ved stuetemperatur tilsættes 2 ml eddikesyre. Den samme oparbejdningsprocedure som i eksempel 5 giver 7,6 g rent 19-nortestosteron-decanoat (88%'s ud-
- 10 bytte) som hvide krystaller af methanol/vand, smeltepunkt  $35-36^\circ\text{C}$ .

På i det væsentlige samme måde fremstilles nedenstående 17-estere af 19-nortestosteron under anvendelse af det samme molforhold som nævnt ovenfor mellem steroid, syre, DMAP, pTSA og DCC.

Hexanoatet, udbytte 85%, som en farveløs olie. Ren ifølge TLC og NMR.

- 15 Chlorambucilesteren, udbytte 91%, som en praktisk talt farveløs olie. Ren ifølge TLC og NMR.

Hexahydrobenzoatet, udbytte 80%, smeltepunkt  $89-90^\circ\text{C}$ . Ren ifølge TLC.

Cinnamatet, udbytte 95%, smeltepunkt  $183-185^\circ\text{C}$ . Ren ifølge TLC.

## EKSEMPEL 7

- 20 Til 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sættes under omrøring 36 g prednisolon (0,10 mol), 31,3 g chlorambucil (0,103 mol), 1,2 g DMAP (0,01 mol) og 1,1 g pTSA (0,06 mol). Reaktionsblandingen afkøles til  $0^\circ\text{C}$ , og under fortsat omrøring ved denne temperatur tilsættes langsomt en opløsning af 22,7 g DCC (0,11 mol) i 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Reaktionsblandingen holdes
- 25 derefter ved  $0^\circ\text{C}$  under omrøring i 20 timer. 3 ml eddikesyre tilsættes, og udfældet urinstof filtreres fra. Filtratet indampes i vakuum, og remanensen omkrystalliseres af ethanol, hvilket giver 58,9 g

TLC-rent prednimustin (91%'s udbytte) uden misfarvning, smeltepunkt 165-166°C.

- De samme resultater som ovenfor anført, herunder udbyttet, fås, hvis  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erstattes med ethylacetat, eller DMAP erstattes med den samme
- 5 molære mængde 4-morpholinopyridin.

I ovennævnte forsøg erstattes chlorambucil med 3-(phenyl)propionsyre (0,11 mol). Efter en reaktionstid på 6 timer ved 20°C fås 21-phenylpropionatet af prednisolon i et udbytte på 90%. Forbindelsen er ren ifølge TLC, smeltepunkt 189-191°C.

#### 10 EKSEMPEL 8

- På lignende måde som beskrevet i eksempel 5 og under anvendelse af de samme reaktionsbetingelser forestres forskellige steroider med 3-(phenyl)propionsyre, hvilket resulterer i følgende estere (%'s udbytte og smeltepunkt er anført nedenfor), som alle viser sig at være
- 15 rene ifølge TLC og ikke har nogen misfarvning.

- Estron-3-phenylpropionat, 95%, 146-147°C.  
Estradiol-3-acetat-17-phenylpropionat, 96%, 125-127°C.  
Testosteron-17-phenylpropionat, 97%, 114-115°C.  
Dehydroepiandrosteron-3-phenylpropionat, 90%, 158-159°C.  
20 Androsteron-3-phenylpropionat, 86%, 160-161°C.  
Deoxycorticosteron-21-phenylpropionat, 89%, 138-139°C.  
Cortison-21-phenylpropionat, 87%, 197-196°C.  
19-Nortestosteron-17-phenylpropionat, 91%, 95-96°C.  
Cholesterol-3-phenylpropionat, 86%, 108-110°C.  
25 Hydrocortison-21-phenylpropionat, 93%, 80-81°C.

- Ved at erstatte phenylpropionsyren ovenfor med benzoesyre fås TLC-rent estron-3-benzoat, 91%, 217-219°C, og ved at anvende 3-(4-propyloxyphenyl)propionsyre (2,2 mol, beregnet på 1 mol estradiol) fremstilles TLC-rent estradiol-3,17-bis-3-(4-propyloxyphenyl)propionat,
- 30 89%, 72-73°C.

Tabel 1

(jfr. eksempel 5)

| 5  | Nr | Molforhold |      |       | Reaktions-<br>deltager<br>hvis ikke<br>DCC, DMAP<br>eller pTSA | Reakti-<br>onsbetin-<br>gelser |             | Opløs-<br>nings-<br>middel      | Udbytte<br>% |
|----|----|------------|------|-------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------------------|--------------|
|    |    | DCC        | DMAP | pTSA  |                                                                | temp<br>°C                     | tid<br>tim. |                                 |              |
| 10 | 1  | 1,25       | 0,1  | 0,05  | -                                                              | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 93           |
|    | 2  | 1,5        | 0,1  | 0,05  | -                                                              | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 96           |
|    | 3  | 1,25       | 0,2  | 0,05  | -                                                              | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 92           |
|    | 4  | 1,25       | 0,01 | 0,005 | -                                                              | RT                             | 8           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 91           |
|    | 5  | 1,25       | 0,1  | 0,1   | -                                                              | RT                             | 8           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 85           |
| 15 | 6  | 1,25       | 0,1  | 0,2   | -                                                              | RT                             | 24          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 75           |
| 20 | 7  | 1,25       | 0,1  | 0,05  | Diisopropyl-<br>carbodiimid                                    | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 91           |
|    | 8  | 1,25       | 0,1  | 0,05  | 4-diethylami-<br>nopyridin                                     | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 94           |
|    | 9  | 1,25       | 0,1  | 0,05  | 4-piperidino-<br>pyridin                                       | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 95           |
|    | 10 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | 4-pyrrolidi-<br>nopyridin                                      | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 93           |
| 25 | 11 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | 4-(4-methyl)-<br>1-piperidin-<br>yl)-pyridin                   | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 94           |
| 30 | 12 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | 4-morpholino-<br>pyridin                                       | RT                             | 24          | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 95           |
|    | 13 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H                              | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 95           |
|    | 14 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                 | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 93           |
|    | 15 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | HCl                                                            | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 96           |
| 35 | 16 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | HNO <sub>3</sub>                                               | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 92           |
|    | 17 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | HClO <sub>4</sub>                                              | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 93           |
|    | 18 | 1,25       | 0,1  | 0,05  | CF <sub>3</sub> COOH                                           | RT                             | 4           | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 95           |

Tabel 1 fortsat

|    |    |      |     |      |   |    |    |                   |    |
|----|----|------|-----|------|---|----|----|-------------------|----|
|    | 19 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | 0  | 20 | EtOAc             | 93 |
|    | 20 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | 10 | 7  | EtOAc             | 92 |
|    | 21 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 7  | Butanon           | 94 |
| 5  | 22 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 7  | DMFA              | 85 |
|    | 23 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 5  | CHCl <sub>3</sub> | 93 |
|    | 24 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 20 | Dioxan            | 94 |
|    | 25 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 20 | THF               | 95 |
|    | 26 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 20 | Acetone           | 95 |
| 10 | 27 | 1,25 | 0,1 | 0,05 | - | RT | 7  | Aceto-            | 91 |
|    |    |      |     |      |   |    |    | nitril            |    |

## Referencer:

1. J.F.W. McOmic, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press London, 1973.
2. T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1981.
3. A. Hassner et al., *Tetrahedron* 34, 1978, s. 2069.
4. G.L. Goe et al., *Chemistry and Industry*, 18. september 1982, s. 722.
5. E.P. Serjeant og B. Dempsey, *Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution*, Pergamon Press, 1979.
6. USA-Patentskrift nr. 4.180.504.
7. B. Neises og W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 1978, s. 522.
8. K. Holmberg og B. Hansen, *Acta Chem. Scand. B* 33, 1979, s. 410.

## PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en carboxylsyresteroidester med høj renhed og med forbedret udbytte og farve, kendet ved, at man i et inert organisk opløsningsmiddel, som er ikke-reaktivt med reaktanterne og reaktionsprodukterne under reaktionsbetingelserne, omsætter en carboxylsyre, en hydroxy-

steroidforbindelse, som har et cyclopentanophenanthren-carbon-skelet med højst 40 carbonatomer, og som er valgt fra gruppen bestående af steroide primære eller sekundære alkoholer og phenoler, og et carbodiimid i nærværelse af en kombination af en 4-(tert.amino)-pyridin og en stærk syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at 4-(tert.amino)-pyridinen anvendes i en katalytisk mængde og fortrinsvis i området 0,02-0,2 mol pr. mol af den begrænsende esterdannende bestanddel og fortrinsvis er valgt blandt 4-dimethylaminopyridin, 4-pyrrolidinopyridin, 4-piperidino-pyridin, 4-(4-methyl-1-piperidinyl)-pyridin og 4-morpholinopyridin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at den stærke syre anvendes i en katalytisk mængde og fortrinsvis i området 0,01-0,15 mol pr. mol af den begrænsende esterdannende bestanddel.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3,  
k e n d e t e g n e t ved, at den stærke syre anvendes i en mængde, som er mindre end den anvendte molmængde af 4-(tert.amino)-pyridin, fortrinsvis 0,2-0,8 mol pr. mol af den nævnte 4-(tert.amino)-pyridin.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at den stærke syre har en ioniseringskonstant, udtrykt som dens pK-værdi i vand ved 25°C, på mindre end 1 og fortrinsvis er valgt blandt svovlsyre, salpetersyre, perchlorsyre, et hydrogenhalogenid, en trihalogensubstitueret eddikesyre, fortrinsvis trifluoreddikesyre, og en sulfonsyre, fortrinsvis p-toluensulfonsyre eller methansulfonsyre.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at carbodiimidet er til stede i en molær mængde, som i det mindste er ækvivalent med den molære mængde carboxylgrupper og fortrinsvis er valgt blandt N,N'-dicyclohexylcarbodiimid og N,N'-diisopropylcarbodiimid.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at hydroxysteroidforbindelsen er valgt  
blandt estradiol, estriol, testosteron, dihydrotestosteron, 19-nor-  
testosteron, deoxycorticosteron, cortison, hydrocortison, prednison  
5 og prednisolon og fortrinsvis blandt 19-nortestosteron og predniso-  
lon.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at carboxylsyren har en molekylvægt på  
mere end 100.
- 10 9. Fremgangsmåde ifølge krav 8,  
k e n d e t e g n e t ved, at carboxylsyren er valgt blandt alkan-  
og alkensyrer med 6-12 carbonatomer såsom heptansyre, decansyre,  
undecansyre, undecensyre og dodecansyre; og substituerede eller  
usubstituerede phenylalkansyrer med højst 22 carbonatomer såsom  
15 4-(bis(2-chlorethyl)aminophenyl)-2-aminopropionsyre, 3-(4-bis(2-  
chlorethyl)aminophenyl)-2-acetamidopropionsyre, 4-(4-bis(2-chlor-  
ethyl)aminophenyl)smørsyre og 3-(4-alkoxyphenyl)propionsyrer.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 1,  
k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i et opløsnings-  
20 middel valgt blandt carbonhydrider, halogenerede carbonhydrider,  
ethere, estere, ketoner og amider.