

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129678



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

(51) Int. Cl. C 07 c 167/28
C 07 c 169/20

(52) Kl. 12 o-25/05
12 o-25/05

(21) Patentsøknad nr. 1818/68

(22) Inngitt 10.5.1968

(23) Løpedag 10.5.1968

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 14.11.1968

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 13.5.1974

(30) Prioritet begjært fra: 13.5.-67, 12.3.1968
Forbundsrepublikken Tyskland, nr. Sch 40711,
Sch 42090

- (73) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen,
Müllerstrasse 170-172, 1 Berlin 65, Forbundsrepublikken Tyskland
og
Waldstrasse 14, 4619 Bergkamen, Den tyske demokratiske republikk.
- 2) Heinz Gries, Helmstedter Strasse 19, Berlin 31,
Josef Hader, Horandweg 48, Berlin 28 og
Gerhard Bratfisch, Forststrasse 8, Berlin 28,
alle: Forbundsrepublikken Tyskland.
- 4) Siv.ing. Erling Quande.
- 4) Fremgangsmåte ved forestring av 11 α , 21-dihydroxysteroider.

Det er kjent at den selektive forestring av en 21-hydroxylgruppe under samtidig tilstedeværelse av en 11 α -hydroxylgruppe ikke er mulig å gjennomføre under oppnåelse av teknisk brukbare utbytter ved hjelp av lavere, rettkjedede karboxylsyrer ifølge de vanlige forestringsmetoder. For å fremtvinge en selektiv forestring med hensyn til forestringshastigheten av likeverdige hydroxylgrupper er det i DAS 1.134.670 blitt foreslått å gjennomføre forestringen i nærvær av slike katalysatorer som med den hydroxylgruppe som skal forestres og med en i molekylet samtidig tilstedeværende karbonylgruppe er istand til å danne en chelatering.

Det har nu vist seg at det er mulig å gjennomføre en selektiv forestring av 21-hydroxylgruppen ved siden av en samtidig tilstedeværende 11 α -hydroxylgruppe også uten tilsetning av de katalyserende reagenser for det selektive reaksjonsforløp, dersom 21-hydroxylgruppen,

istedenfor med lavere, rettkjedede organiske karboxylsyrer, forestres med rettkjedede karboxylsyrer med 5-16 karbonatomer, med forgrenede karboxylsyrer med 4-6 karbonatomer eller med funksjonelle derivater derav.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte ved forstring av 11 α ,21-hydroxysteroider, og fremgangsmåten er særpreget ved at det til forstringen anvendes en rettkjedet karboxylsyre med 5-16 karbonatomer, en forgrenet karboxylsyre med 4-6 karbonatomer eller funksjonelle derivater derav, hvorved oppnås selektiv forstring av 21-hydroxygruppen.

For den selektive forstring ifølge oppfinnelsen av den foreliggende 21-hydroxylgruppe kan alle ifølge oppfinnelsesdefinisjonen mettede eller umettede og substituerte, f.eks. med halogenatomer eller hydroxylgrupper, eller usubstituerte karboxylsyrer eller funksjonelle derivater derav anvendes som av fagmannen i alminnelighet benyttes ved forstring av steroidalkoholer. Som spesielt egnede forgrenede karboxylsyrer kan f.eks. trimethyleddiksyre, dimethyleddiksyre, diethyleddiksyre, t-butyleddiksyre, 2,2-dimethylsmørsyre og lignende syrer nevnes, og som spesielt egnede rettkjedede karboxylsyrer kan f.eks. kapronsyre, önanthsyre, undecylsyre, palmitinsyre, cyclopentylpropionsyre og andre lignende syrer nevnes.

Det kunne ikke forutsees at forstringen ifølge foreliggende oppfinnelse skulle forløpe glatt da fagmannen kjenner til at ved forstring av et 11 α , 21-dihydroxysteroid med en lavere, rettkjedet karboxylsyre, som eddiksyre, dannes det tilsvarende 11 α , 21-diacetat. Gjennomføringen av den selektive forstring ifølge oppfinnelsen med de angitte karboxylsyrer hhv. deres funksjonelle derivater er mulig ved hjelp av de arbeidsmetoder som er vanlig anvendt ved forstring av steroidalkoholer. Det foretrekkes å omsette 11 α , 21-dihydroxysteroidet i et med vann ublandbart opplösningmiddel, som f.eks. ethylenklorid, metylenklorid, kloroform eller eddiksyreester, med anhydridet av den önskede, forgrenede karboxylsyre i nærvær av vandige alkalier, f.eks. vandig natronlut.

Eksempel 1

200 g 6 α -fluor-16 α -methyl-^{1,4}-pregnadien-11 α , 21-diol-3,20-dion ble opplöst i 2 l ethylenklorid under svak oppvarmning, og opplösningen ble så avkjølt til 20°C og 500 g trimethyleddiksyreanhydrid tilsatt. Det hele ble omrørt i 1 time ved 20°C under N₂ og så oppvarmet til 40°C, hvorpå en opplösning av 215 g NaOH i 1 liter vann ble dråpevis tilført. Efter 30 minutter ble reaksjons-

blandingen avkjølt til 20°C og den organiske fase skilt fra den vandige. Den organiske fase ble vasket nøytral med vann, tørket over Na₂SO₄, filtrert og inndampet til tørrhet under vakuum. Den erholdte rest ble rekrySTALLISERT fra methanol under behandling med kull. Det ble oppnådd 223 g (91,3% av det teoretiske) 6α-fluor-16α-methyl-Δ^{1,4}-pregnadien-11α,21-diol-3,20-dion-21-trimethylacetat; sm.pkt. 216-219°C; UV: ε₂₄₃ = 18.500

Eksempel 2

500 mg 6α-fluor-16α-methyl-Δ^{1,4}-pregnadien-11α,21-diol-3,20-dion ble oppløst i 8 mm pyridin, og 1 ml trimethyleddiksyreanhydrid ble tilsatt og det hele oppvarmet til 80°C i 16 timer under omrøring og nitrogenatmosfære. Etter avkjøling ble reaksjonsoppløsningen rørt inn i isvann, ekstrahert med metylenklorid og den organiske fase vasket i rekkefølge med kald 1n svovelsyre, vann, 5% natriumbikarbonatoppløsning og vann. Den organiske fase ble så tørket over Na₂SO₄, inndampet til tørrhet under vakuum og den erholdte rest flere ganger krystallisert fra metylenklorid-isopropylether. Det ble oppnådd 6α-fluor-16α-methyl-Δ^{1,4}-pregnadien-11α,21-diol-3,20-dion-21-trimethylacetat; sm.pkt. 210-214°C.

Eksempel 3

2 g 11α,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion ble suspendert i 20 ml ethylenklorid, og 5 ml trimethyleddiksyreanhydrid ble tilsatt og det hele omrørt i 1 time ved værelsetemperatur under nitrogenatmosfære. Blandingen ble så oppvarmet til 40°C, og en oppløsning av 2,15 g natriumhydroxyd i 10 ml vann ble dråpevis tilsatt og det hele omrørt i 1 time ved 35°C. Derpå ble den adskilte organiske fase vasket nøytral med vann, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet under vakuum. Den erholdte rest ble utrørt med pentan og så rekrySTALLISERT fra methanol under behandling med kull. Det ble oppnådd 1,941 g 11α,17-dihydroxy-21-trimethylacetox-4-pregnen-3,20-dion; sm.pkt. 250-251°C; UV: ε₂₄₂ = 16.000.

Eksempel 4

2 g 11α,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion ble suspendert i 50 ml metylenklorid, og 10,5 ml trimethyleddiksyreanhydrid ble tilsatt og det hele under omrøring og i nærvær av en nitrogenatmosfære ble til-

fört en oppløsning av 6 g NaOH i 30 ml vann ved værelsetemperatur. Efter omrøring i 16 timer ved værelsetemperatur ble den organiske fase adskilt, vasket nøytral med vann, tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet under vakuum. Ved gnidning av den erholdte rest med pentan ble det oppnådd 2,2945 g 11 α ,17-dihydroxy-21-trimethylacetoxy-pregnen-3,20-dion (97,8% av det teoretiske); sm.pkt. 244 - 248°C; UV: ϵ_{242} = 16.000.

Eksempel 5

1 g 11 α ,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion ble oppløst i 13 ml metylenklorid. 2,5 ml α -methyl- α -ethyl-capronsyreklorid og 1,5 g NaOH i 7,5 ml vann ble satt til denne oppløsning under omrøring og i nærvær av en nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 16 timer ved værelsetemperatur ble den organiske fase adskilt, vasket nøytral med vann, tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet under vakuum. Ved gnidning av den erholdte rest med hexan ble det oppnådd 1,0305 g 11 α ,17-dihydroxy-21-(α -methyl- α -ethyl-hexanoyl-oxy)-4-pregnen-3,20 dion; sm.pkt. 82-113°C; UV: ϵ_{243} = 15.460.

Eksempel 6

200 g 6 α -fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion ble oppløst i 3 l metylenklorid, og 400 ml capronsyreanhydrid ble tilsatt og det hele omrørt i 30 minutter ved værelsetemperatur, og i nærvær av en nitrogenatmosfære ble en oppløsning av 70 g natriumhydroxyd i 600 ml vann dråpevis tilsatt og det hele derpå omrørt i 1 time. Den innvendige temperatur steg derved til 30°C. Den organiske fase ble adskilt og vasket med 2% natronlut, 5% natriumbikarbonatoppløsning og vann. Metylenkloridoppløsningen ble tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet under vakuum, og 200 ml diisopropylether ble satt til den erholdte rest. Krystalliset ble avsuget, vasket med diisopropylether og tørket ved 50°C. Det ble oppnådd 191 g 6 α -fluor-11 α -hydroxy-21-hexanoyloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion; sm.pkt. 142-143°C; UV: ϵ_{243} = 18.900.

Eksempel 7

2 g 6 α -fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion ble oppløst i 30 ml metylenklorid og tilsatt 4 ml valeriansyreanhydrid under omrøring og en nitrogenatmosfære. Efter 30 minutter ble 9 ml 10% natronlut tilsatt og det hele omrørt i 2

timer ved værelsetemperatur. Methylenkloridfasen ble så adskilt og vasket i rekkefølge med 2% natronlut, fortynnet natriumbikarbonat-oppløsning og vann. Efter tørking og inndamping ble diisopropylether satt til den erholdte rest, og det ble oppnådd 1,89 g krystallinsk 6 α -fluor-11 α -hydroxy-21-pentanoyloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion som efter rekrystallisering fra diisopropylether/methylenklorid smeltet ved 143-144°C. UV: ϵ_{244} =18.700.

Eksempel 8

500 mg 11 α ,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion ble oppløst i 15 ml ethylenklorid, og 2 ml capronsyreanhydrid ble tilsatt og efter 30 minutter 15 ml 2 1/2% natronlut. Efter omrøring i 2 timer ved værelsetemperatur under nitrogenatomsfære ble samme fremgangsmåte benyttet som i de foregående eksempler. Det ble oppnådd 11 α ,17-dihydroxy-21-hexanoyloxy-4-pregnen-3,20-dion; sm.pkt.109-111°C; UV: ϵ_{241} =13.000.

Eksempel 9

5 g 6 α -fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion ble oppløst i 75 ml methylenklorid, og 10 ml önanthsyreanhydrid ble tilsatt og det hele omrørt i 30 minutter under nitrogenatmosfære. 22 ml 10% natronlut ble så tilsatt og det hele omrørt ved værelsetemperatur i 16 timer. Efter adskillelse av den organiske fase, vasking, tørking og inndampning ble det oppnådd 5,7 g 6 α -fluor-11 α -hydroxy-21-heptanoyloxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion som efter rekrystallisering fra diisopropylether smeltet ved 122-123°C. UV: ϵ_{244} =18.900.

Eksempel 10

2 g 6 α -fluor-11 α ,21-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion ble oppløst i 30 ml methylenklorid, og 5 ml cyclopentylpropionsyreklorid ble tilsatt under omrøring. Efter 30 minutter ble 15 ml 20% natronlut dråpevis tilsatt, og det hele ble omrørt i 1 time ved værelsetemperatur under nitrogentilførsel. Methylenkloridfasen ble adskilt, vasket med 10% natronlut, 5% natriumbikarbonat-oppløsning og vann, tørket over natriumsulfat og inndampet under vakuum. Den erholdte rest (2,3 g) ble rekrystallisert fra diisopropylether/methylenklorid under behandling med kull. Det ble oppnådd 6 α -fluor-11 α -hydroxy-21-3'-cyclopentanpropionyloxy-

129678

6

16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion; sm.pkt.149-150°C; UV ϵ_{247} =18.660.

Eksempel 11

2 g 11 α ,17,21-trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion ble oppløst i 100 ml metylenklorid, og 5 ml cyclopentylpropionsyreklorid ble tilsatt under omrøring. Etter 30 minutter ble 15 ml 20% natronlut dråpevis tilsatt og det hele omrørt i 3 timer ved værelsetemperatur under nitrogentilførsel. Metylenkloridfasen ble så adskilt, vasket i rekkefølge med 10% natronlut, 5% natriumbikarbonatoppløsning og vann inntil den var blitt nøytral, tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet under vakuum. Den erholdte rest ble gnidd med diisopropylether, og det krystallinske produkt ble avsuget og vasket med diisopropylether. Det ble oppnådd 1,5 g 11 α ,17-dihydroxy-21-cyclopentanpropionyloxy-4-pregnen-3,20-dion som etter rekrystallisering fra metylenklorid/diisopropylether smeltet ved 138-140°C. UV: ϵ_{244} =16.800.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåte ved forestring av 11 α , 21-dihydroxysteroider, k a r a k t e r i s e r t v e d at det til forestringen anvendes en rettkjedet karboxylsyre med 5-16 karbonatomer, en forgrenet karboxylsyre med 4 - 6 karbonatomer eller funksjonelle derivater derav, hvorved oppnås selektiv forestring av 21-hydroxygruppen.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omsetningen gjennomføres i et med vann ublandbart oppløsningsmiddel med et tilsvarende karboxylsyreanhydrid og i nærvær av vandig alkali, fortrinnsvis natronlut.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.