



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 137321

(51) Int. Cl.² C 07 J 3/00

(21) Patentsøknad nr. 111/72
(22) Inngitt 19.01.72
(23) Løpedag 19.01.72

(41) Alment tilgjengelig fra 21.07.72
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 31.10.77

(30) Prioritet begjært 20.01.71, Storbritannia, nr. 2787/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 3-okso-17 α -acyloksyandroster-4-en-17 β -karbonsyureestere.

(71)(73) Søker/Patenthaver GLAXO LABORATORIES LIMITED,
Greenford, Middlesex,
England.

(72) Oppfinner GORDON HANLEY PHILLIPPS, Wembley, Middlesex,
PETER JOHN MAY, North Harrow, Middlesex,
England.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår fremstilling av steroidforbindelser med anti-inflammatoriske egenskaper.

Etter oppdagelsen av kortison er det fremstilt en rekke forbindelser med analog struktur og med anti-inflammatoriske egenskaper, og slike forbindelser har generelt vært av pregnanserien.

Anti-inflammatoriske steroider har funnet omfattende anvendelse innen medisinen, og i de senere år har stor oppmerksomhet vært rettet mot forbindelser som har høy anti-inflammatorisk virkning ved lokal administrering.

Ettersom de anti-inflammatoriske steroider av pregnanserien som hittil er beskrevet, generelt er analoge med kortison, har de i større eller mindre grad tendens til å utøve den

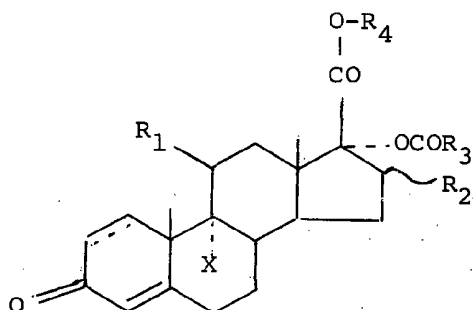
fysiologiske virkning av det naturlige hormon, og i tillegg til anti-inflammatorisk virkning har de således andre virkninger i likhet med kortisonlignende forbindelser. De fysiologiske virkninger av de anti-inflammatoriske steroider av pregnantypen kan generelt klassifiseres som glukokortikoid og mineralokortikoid virkning, idet den anti-inflammatoriske virkning i det minste inntil den senere tid har vært ansett som en glukokortikoid virkning. Glukokortikoide virkninger omfatter også generell forstyrrelse av kroppens stoffskifte og kan være meget uønsket. Mineralokortikoid-virkninger omfatter forstyrrelse av salt- og vannbalansen i kroppen, og forbindelser som har markert mineralokortikoid virkning, vil sannsynligvis gi uønskede virkninger ved administrering.

Selv ved lokal administrering av anti-inflammatoriske steroider er det en risiko for at steroidet kan absorberes inn i systemet gjennom huden, med påfølgende utvikling av uønskede bivirkninger.

Det er således et generelt ønske å finne frem til et anti-inflammatorisk steroid som har høy anti-inflammatorisk virkning, men for hvilket de uønskede virkninger, av enten mineralokortikoid eller glukokortikoid natur, er redusert.

Vi har nu funnet at visse nye steroider av androstan-serien er i besittelse av en markert anti-inflammatorisk virkning. Våre forsøk tyder videre på at generelt er forholdet mellom anti-inflammatorisk virkning og uønsket kortisonlignende virkning i de nye forbindelser generelt godt.

Steroidforbindelsene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen er forbindelser med den generelle formel:



I

- hvor
- a) X betyr et hydrogen-, klor- eller fluoratom;
 - R_1 betyr en hydroksygruppe i β -konfigurasjon eller (når X betyr et kloratom) R_1 kan også bety et kloratom i

137321

β -konfigurasjon;

R_2 betyr et hydrogenatom, en metylengruppe eller en metylgruppe (i enten α - eller β -konfigurasjon);

R_3 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe inneholdende 1 til 3 karbonatomer eller en fenylgruppe;

R_4 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer; en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substituert med minst ett halogenatom eller minst én alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer i alkoksydelen; eller en (C_2-C_4) lavere alkylgruppe substituert med en acyloksygruppe med 2-5 karbonatomer; og

---- betyr en enkelt- eller dobbeltbinding, med den unntagelse at R_4 ikke er en n-propyl-, isopropyl- eller n-butylgruppe, med mindre én eller flere av gruppene X, R_2 og R_3 er annet enn et hydrogenatom, og/eller

---- betyr en dobbeltbinding; eller

b) X betyr et klor- eller fluoratom;

R_1 betyr en oksogruppe;

R_2 betyr et hydrogenatom, en metylengruppe eller en metylgruppe (i enten α - eller β -konfigurasjon);

R_3 betyr en metyl- eller etylgruppe;

R_4 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer; en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substituert med minst ett halogenatom eller minst én alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer i alkoksydelen; eller en (C_2-C_4) lavere alkylgruppe substituert med en acyloksygruppe med 2-5 karbonatomer; og

---- betyr en enkelt- eller dobbeltbinding.

De nye androstanforbindelser har anti-inflammatorisk virkning ved lokal og innvendig administrering, og den anti-inflammatoriske aktivitet av forbindelsene ved lokal administrering er generelt høy.

Generelt er gruppen R_3 i formel I fortrinnsvis en alkylgruppe inneholdende opptil 3 karbonatomer; dvs. en metyl-, etyl-, n-propyl- eller isopropylgruppe. I forbindelser hvor R_3 betyr et hydrogenatom, betyr R_4 fortrinnsvis en metylgruppe.

Gruppen R_4 i formel I er fortrinnsvis en metyl-, etyl- eller propylgruppe.

Når det gjelder de mulige substituenten på den lavere alkylgruppe, er halogenatomet fortrinnsvis et fluor-, klor- eller bromatom, den lavere (C_{2-5}) acyloksygruppe er fortrinnsvis en

acetoksygruppe, og alkoksykarbonylgruppen (hvor alkoksygruppen inneholder 1-4 karbonatomer) er hensiktsmessig en metoksykarbonylgruppe.

Generelt foretrekkes forbindelser med formel I hvor R_1 betyr en β -hydroksygruppe. Generelt foretrekkes også forbindelser med formel I hvor R_2 betyr en metylgruppe i β -konfigurasjon p.g.a. deres høye lokale anti-inflammatoriske virkning.

En foretrukket klasse forbindelser med formel I med særlig god lokal anti-inflammatorisk virkning og med et gunstig forhold mellom lokal anti-inflammatorisk virkning og glukokortikoid virkning, er de forbindelser hvor X betyr et klor- eller fluoratom, (fortrinnsvis et fluoratom), R_1 betyr en β -hydroksygruppe, R_2 betyr en metylgruppe (fortrinnsvis i β -konfigurasjon), R_3 betyr en metyl-, etyl- eller n-propylgruppe, R_4 betyr en metylgruppe, og --- betyr en dobbeltbinding. En annen foretrukket klasse forbindelser med formel I som også har god lokal anti-inflammatorisk virkning med et gunstig forhold mellom lokal anti-inflammatorisk virkning og glukokortikoid virkning, er de hvor X betyr et fluor- eller kloratom (fortrinnsvis et fluoratom), R_1 betyr en ketogruppe, R_2 betyr en metylgruppe i β -konfigurasjon, R_3 betyr en metyl- eller etylgruppe, R_4 betyr en metylgruppe og --- betyr en dobbeltbinding.

En ytterligere foretrukket klasse forbindelser med formel I med høy lokal anti-inflammatorisk aktivitet er de hvor X betyr et fluor- eller kloratom (fortrinnsvis et fluoratom), R_1 betyr en β -hydroksygruppe, R_2 betyr en metylengruppe, R_3 betyr en metyl-, etyl-, n-propyl- eller isopropylgruppe, R_4 betyr en metyl- eller etylgruppe (fortrinnsvis en metylgruppe), og --- betyr fortrinnsvis en dobbeltbinding.

En foretrukket klasse Δ^4 forbindelser med formel I (dvs. forbindelser hvor --- betyr en enkeltbinding) med særlig god lokal anti-inflammatorisk aktivitet og gunstig forhold for lokal anti-inflammatorisk aktivitet til glukokortikoid aktivitet, er de hvor X betyr et fluor- eller kloratom (fortrinnsvis et fluoratom), R_1 betyr en β -hydroksygruppe, R_2 betyr en metylgruppe (fortrinnsvis i β -konfigurasjon), R_3 betyr en metyl-, etyl- eller n-propylgruppe, og R_4 betyr en metyl- eller etylgruppe (fortrinnsvis en metylgruppe).

En ytterligere klasse forbindelser med formel I som har god lokal anti-inflammatorisk aktivitet, er de hvor X betyr et hydrogenatom, R_1 betyr en β -hydroksygruppe og R_2 betyr fortrinnsvis et hydrogenatom eller en metylgruppe (særlig i β -konfigurasjon),

R_3 betyr fortrinnsvis en alkylgruppe inneholdende 1, 2 eller 3 karbonatomer, R_4 betyr fortrinnsvis en lavere alkylgruppe (f.eks. en metylgruppe), og --- betyr fortrinnsvis en dobbeltbinding. De forbindelser av denne klasse hvor R_2 betyr en metylgruppe i β -konfigurasjon, er funnet å være i besittelse av særlig høy, lokal anti-inflammatorisk aktivitet.

En annen klasse forbindelser med formel I som har særlig god lokal anti-inflammatorisk aktivitet og et godt forhold for lokal anti-inflammatorisk aktivitet til glukokortikoid aktivitet, er de hvor X og R_1 betyr kløratomer, R_2 betyr en metylgruppe, fortrinnsvis i α -konfigurasjon, R_3 betyr en metyl- eller etylgruppe, R_4 betyr en metyl- eller etylgruppe og --- betyr fortrinnsvis en dobbeltbinding.

Individuelle, foretrukne androstaner som er funnet å ha særlig god lokal anti-inflammatorisk aktivitet med generelt lave verdier for glukokortikoid aktivitet, omfatter:

metyl-17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat

metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyløksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-17 α -butyryløksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-17 α -propionyløksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-17 α -butyryløksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylen-3-okso-17 α -propionyløksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyløksy-androst-4-en-17 β -karboksylat,

metyl-17 α -acetoksy-9 α -fluor-16 β -metyl-3,11-dioksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

etyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyløksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-17 α -acetoksy-9 α ,11 β -diklor-16 α -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17 α -isobutyryløksy-16-metylen-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat,

etyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17 α -isobutyryløksy-16-metylen-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat, og

metyl-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyløksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat.

U.S.-patent 3 636 010 angår visse androstanforbindelser som har en fri eller forestret karboksylgruppe i 17 β -stilling og en fri eller forestret hydroksygruppe i 17 α -stilling slik som angitt i formel I i patentets hovedkrav. Forbindelsene med formel I i patentet kjennetegnes blant annet ved et fluoratom i 6-stilling, mens forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er usubstituert i denne stilling. Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen, adskiller seg således klart fra forbindelsene ifølge patentet. En ytterligere forskjell vil fremgå ved en nærmere gjennomgåelse av patentet. Selv om krav 1 i patentet omfatter forbindelser hvor R² betyr en forestret hydroksygruppe i 17 α -stilling, er det ingen eksempler i beskrivelsen på fremstilling av slike forbindelser. Forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse, inneholder derimot nødvendigvis en estergruppe i 17 α -stilling. Den foretrukne forbindelse ifølge patentet (spalte 2, linje 23) er en 17 α -hydroksyforbindelse, i likhet med alle de andre spesielt beskrevne forbindelser i patentet.

Vi har undersøkt den ovennevnte foretrukne forbindelse ifølge U.S.-patentet for å bestemme forbindelsens lokale anti-inflammatoriske virkning sammenlignet med virkningen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen. De forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen som strukturmessig kommer nærmest den foretrukne forbindelse ifølge patentet, er de tilsvarende 6-hydrogen-analoger med en acetat-, propionat- eller butylatgruppe i 17 α -stilling, og disse forbindelser er beskrevet i henholdsvis eksempel 20, 21 og 22.

Virkningene av forbindelsene ble målt under anvendelse av den velkjente McKenzie flekkprøve som representerer et verdifullt kriterium på klinisk lokal anti-inflammatorisk virkning for et gitt steroid. Ved dette forsøk ble det funnet at 17-acetatet, -propionatet og -butylatet fremstilt ifølge oppfinnelsen som angitt ovenfor, var henholdsvis 30, 20 og 45 ganger så aktiv som den foretrukne forbindelse ifølge U.S.-patentet.

Farmasøytiske preparater som er egnet til bruk ved behandling av inflammasjoner, omfatter minst én androstanforbindelse med formel I, sammen med ett eller flere farma-

137321

søytiske bæremidler eller eksipienser. Slike preparater kan være i former som er egnet for lokal eller innvendig administrering.

For parenteral administrering kan forbindelsene innføres i sterile, vandige eller oljeaktige bæremidler, hensiktsmessig oljeaktige bæremidler så som arachisolje, olivenolje osv.

Foretrukne preparatformer for innvendig administrering er enhetsdoseformer, dvs. preparater i enhetsform, hvor hver enhet inneholder en ønsket dose av det aktive steroid. Slike enhetsdoseformer inneholder fra 0,05 til 2,0 mg, fortrinnsvis fra 0,25 til 1,0 mg av det aktive steroid.

Forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan generelt gis ved innvendig administrering i de tilfeller hvor systemisk adreno-kortikal behandling ønskes.

Preparater for innvendig administrering inneholder generelt fra 0,01 til 5,0% av den aktive bestanddel, avhengig av den aktuelle type. Den daglige dose kan variere fra 0,05 til 10,0 mg avhengig av den lidelse som behandles og den ønskede behandlingsvarighet.

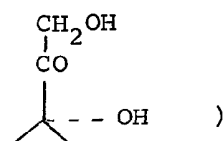
Preparatene kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler eller bakteriestatiske midler, f.eks. metylhydroksybenzoat, propylhydroksybenzoat, klorkresol eller

benzalkoniumklorider. Preparatene kan også inneholde andre aktive bestanddeler så som antimikrobielle midler, særlig antibiotika så som neomycin.

Forbindelsene med formel I fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved forestring av en tilsvarende 17α -monoester- 17β -karboksylsyre (eller funksjonell ekvivalent derav) eller 17α -hydroksy- 17β -karboksylat for å danne den tilsvarende forbindelse med formel I.

Som kjent er det ofte hensiktsmessig å innføre de ønskede substituenten i 17α - og 17β -stillingene på et mellomliggende trinn ved fremstillingen av den ønskede sluttforbindelse, idet én eller flere andre substituenten (eller umettethet) innføres på et senere trinn. For fremstilling av 11-okso-forbindelser er det f.eks. mulig å først fremstille en 11β -hydroksyforbindelse med den ønskede 17α -acyloksygruppe og den ønskede 17β -karboksylatestergruppe, og deretter oksydere 11β -hydroksygruppen. Andre tilfeller hvor de ønskede substituenten kan innføres før den endelige innføring av de øvrige substituenten i de ønskede androstanmolekyl omfatter f.eks. fremstilling av $\Delta^{9(11)}$ eller ring A umettede forbindelser med de ønskede 17α -acyloksy- og 17β -karboksylatestergrupper, idet bearbeidelsen av ringene A, B og C deretter fullføres på vanlig måte.

Innføring av de karakteristiske 17-substituenten i de nye androstanforbindelser kan hensiktsmessig gjøres fra pregnanforbindelser (som har den følgende delformel i 17-stilling:



ved oksydasjon på kjent måte for å danne en tilsvarende androstan 17β -karboksylsyre som deretter kan forestres. 17α -hydroksygruppen kan forestres eller omdannes funksjonelt på annen måte før oksydasjonen og deretter eventuelt regenereres eller omdannes til en forskjellig 17α -acyloksygruppe.

Den oksydative fjernelse av 21-karbonatomet i pregnan-utgangsmaterialet kan f.eks. utføres med perjodsyre, i et oppløsningsmiddelmedium og fortrinnsvis ved romtemperatur. Alternativt kan natriumvismutat anvendes for å frembringe den ønskede oksydative fjernelse av 21-karbonatomet i en 17α -acyloksy-pregnanforbindelse.

Hvis pregnan-utgangsforbindelsen skulle inneholde en substituent som påvirkes av den ovenfor beskrevne oksydasjon, bør en slik gruppe beskyttes på passende måte.

17 β -karboksylsyre-utgangsforbindelsen for forbindelsene med formel I kan forestres på kjent måte for å danne de nye 17 β -karboksylatestere. For å fremstille en lavere alkylester kan f.eks. 17 β -karboksylsyren omsettes med et passende diazoalkan, f.eks. diazometan, idet omsetningen fortrinnsvis utføres i et oppløsningsmiddel, f.eks. eter, tetrahydrofuran eller metanol, og ved en lav temperatur, fortrinnsvis ved -5 til +30°C. Alternativt kan 17 β -karboksylsyren omsettes med et passende O-alkyl-N,N¹-dicykloheksyl-isourinstoff, f.eks. O-t-butyl-N,N¹-dicykloheksyl-isourinstoff, fortrinnsvis i et aprotisk oppløsningsmiddel så som etylacetat, og hensiktsmessig ved en temperatur på 25-100°C. Et salt av 17 β -karboksylsyre-utgangsmaterialet, f.eks. et alkali-metallsalt så som litium-, natrium- eller kaliumsaltet eller kvartært ammoniumsalt, så som trietylammonium- eller tetrabutylammoniumsaltet, kan alternativt omsettes med et passende alkyleringsmiddel, f.eks. et alkylhalogenid så som jodidet eller et dialkylsulfat, så som dimetylsulfat, fortrinnsvis i et polart oppløsningsmiddel så som aceton, metyletylketon eller dimetylformamid, hensiktsmessig ved en temperatur i området 25-100°C. Omsetningen med et alkylhalogenid kan fortrinnsvis anvendes til å fremstille etyl- og propyl-17 β -karboksylatestrene og høyere alkylestere.

Alternativt kan 17 α -hydroksy-17 β -karboksylsyre-utgangsforbindelsene for forbindelsene med formel I forestres på kjent måte for å danne de tilsvarende 17 α -hydroksy-17 β -karboksylatestere. F.eks. kan 17 β -karboksylsyren omsettes med et diazoalkan eller et O-alkyl-dicykloheksyl-isourinstoff, eller et salt av 17 β -karboksylsyren kan omsettes med et alkyleringsmiddel som beskrevet ovenfor for fremstilling av 17 β -karboksylatestrene. 17 α -hydroksy-17 β -karboksylatestrene kan deretter forestres videre på kjent måte for å danne de nye forbindelser med formel I.

Forestringen av 17 α -hydroksygruppen ved den ovenfor beskrevne fremstilling av de nye androstanforbindelser kan utføres på kjent måte, f.eks. ved omsetning av 17 α -hydroksy-utgangsforbindelsen med en passende karboksylsyre, hensiktsmessig i nærvær av trifluoreddiksyreanhydrid og fortrinnsvis i nærvær av en syrekatalysator, f.eks. p-toluensulfonsyre eller sulfosalicylsyre.

Omsetningen utføres hensiktsmessig i et organisk medium

så som benzen, metylenklorid eller et overskudd av den anvendte karboksylsyre, og omsetningen utføres hensiktsmessig ved en temperatur på 20-100°C.

Alternativt kan 17 α -hydroksygruppen forestres ved at 17 α -hydroksy-utgangsforbindelsen omsettes med det passende syreanhydrid eller syreklorid, eventuelt i nærvær av ikke-hydroksylholdige oppløsningsmidler, f.eks. kloroform, metylenklorid eller benzen, og fortrinnsvis i nærvær av en sterk syrekatalysator, f.eks. perklorisyre, p-toluensulfonsyre eller en sterkt sur kationebytterharpiks, f.eks. "Amberlite IR 120", idet omsetningen hensiktsmessig utføres ved en temperatur fra 25 - 100°C.

For fremstilling av 17 α -estrene av 17 β -karboksylsyrene som kan anvendes ved fremstillingen av de nye forbindelser, foretrekkes det ofte å behandle 17 α -hydroksy-utgangsforbindelsen med det passende karboksylsyreanhydrid for å få 17 α -esteren av det blandede anhydrid av androstan-17 β -karboksylsyren og karboksylsyren i utgangsanhidridet, idet denne omsetning hensiktsmessig utføres ved forhøyet temperatur, hvorefter det resulterende anhydrid solvolyseres under sure betingelser (f.eks. under anvendelse av vandig eddiksyre) eller under basiske betingelser (f.eks. under anvendelse av vandig pyridin eller et sekundært amin så som dietylamin i aceton).

Alternativt kan 17 α -hydroksy-utgangsforbindelsen behandles med det passende karboksylsyreklorid, fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel så som et halogenert hydrokarbon, f.eks. metylenklorid, og hensiktsmessig i nærvær av en base så som trietylamin, fortrinnsvis ved en lav temperatur, f.eks. 0°C.

Forbindelser hvor 11-stillingen inneholder en ketogruppe, kan f.eks. fremstilles ved oksydasjon av en tilsvarende 11 β -hydroksyforbindelse, f.eks. ved hjelp av kromtrioksyd, hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel så som aceton, fortrinnsvis i nærvær av svovelsyre. Alternativt kan man anvende kromtrioksyd i nærvær av pyridin.

Den ovenfor beskrevne oksydasjon av en 11 β -hydroksygruppe til en 11-ketogruppe kan utføres på et hvilket som helst passende trinn ved syntesen av androstanforbindelsene, f.eks. før eller etter den oksydative fjernelse av 21-karbonatomet i det ovennevnte pregnan-utgangsmateriale eller forstringen av 17 α -hydroksygruppen.

De forbindelser med formel I hvor R₄ betyr en lavere alkylgruppe substituert med minst ett halogenatom eller en lavere

alkoksykarbonylgruppe; eller en lavere (C_{2-4}) alkylgruppe substituert med en lavere acyloksygruppe, kan f.eks. fremstilles ved at et salt av 17β -karboksylsyre-utgangsforbindelsen omsettes med en passende halogenforbindelse som tjener til å innføre den ønskede gruppe R_4 i forbindelsen med formel I.

Som saltet av 17β -karboksylsyre-utgangsforbindelsen anvendes hensiktsmessig et alkalimetall- f.eks. litium-, natrium- eller kalium-salt eller et kvartært ammoniumsalt så som et trietyl-ammonium- eller tetrabutylammoniumsalt, hensiktsmessig i et polart oppløsningsmiddel så som aceton, metyletylketon eller dimetylformamid.

De substituerte lavere alkylgrupper betegnet med R_4 i formel I kan eventuelt modifiseres på passende måte etter vanlige metoder.

Når R_4 i formel I betyr en alkylgruppe substituert med en lavere alkoksykarbonylgruppe, kan således den resulterende forbindelse eventuelt omdannes til en forbindelse hvor R_4 betyr en alkylgruppe med en forskjellig alkoksykarbonylsubstituent ved esterveksling, f.eks. ved behandling med metanol i nærvær av en syrekatalysator så som perklorsyre, for å omdanne en etoksykarbonylforbindelse til den tilsvarende metoksykarbonylforbindelse.

Den ovenfor beskrevne omsetning av saltet av en 17β -karboksylsyre med en halogenforbindelse kan dessuten anvendes til å fremstille forbindelser av den type med formel I hvor R_4 betyr en lavere alkylgruppe inneholdende minst to karbonatomer substituert med en hydroksygruppe (på annet sted enn i α -stilling), hvilke forbindelser kan omdannes til de tilsvarende halogensubstituerte forbindelser via de tilsvarende sulfonyloksyalkyl- f.eks. metyloksyalkyl-derivater, idet slik omdannelse kan utføres på vanlig måte.

Sulfonyloksyalkylforbindelsen kan således hensiktsmessig omsettes med et alkalimetall-, jordalkalimetall- eller kvartært ammoniumhalogenid, fortrinnsvis litiumklorid, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som f.eks. inneholder aceton, dimetylformamid eller etanol.

Alternativt kan de ovennevnte hydroksyalkylderivater acyleres, f.eks. med det passende karboksylsyreklorid eller -anhydrid, for å danne forbindelser med formel I hvor R_4 betyr en (C_{2-4}) alkylgruppe substituert med en lavere acyloksygruppe.

Forbindelser med formel I hvor R_4 betyr en lavere alkyl-

gruppe substituert med et halogenatom ved karbonatomet bundet til oksygenatomet i 17β -karboksylatet, kan f.eks. fremstilles ved at 17β -karboksylsyre-utgangsforbindelsen omsettes med et passende aldehyd i nærvær av en hydrogenhalogensyre. Omsetningen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av en katalysator, f.eks. sinkklorid.

Δ^4 forbindelsene med formel I kan hensiktsmessig fremstilles ved delvis reduksjon av den tilsvarende $\Delta^{1,4}$ forbindelse, f.eks. ved hydrogenering under anvendelse av en palladiumkatalysator, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel, f.eks. etylacetat, eller ved homogen hydrogenering under anvendelse av f.eks. tris(trifenylfosfin)rodiumklorid, hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel så som benzen, eller ved utvekslingshydrogenering under anvendelse av f.eks. cykloheksen i nærvær av en palladiumkatalysator i et oppløsningsmiddel, f.eks. etanol, fortrinnsvis under tilbakeløpskjøling.

Det skal legges merke til at androstanforbindelser svarende til de nye 17α -acyloksyforbindelser av androstanserien med formel I, men som har en fri hydroksygruppe i 17 -stilling i α -konfigurasjon, er nye forbindelser, bortsett fra de forbindelser hvor X og R_2 begge er hydrogen, R_4 er en metylgruppe, --- er en enkeltbinding og R_1 er en β -hydroksy- eller oksogruppe. Disse nye forbindelser er nyttige mellomprodukter for fremstilling av de nye 17α -acyloksyforbindelser.

Andre nye androstanforbindelser som er nyttige som mellomprodukter ved fremstilling av forbindelsene med den generelle formel I, omfatter 17β -karboksylsyre-utgangsforbindelsene for slike forbindelser, og deres anhydrider, f.eks. deres blandede anhydrider med lavere alkansyrer, særlig lavere alkansyrer så som eddiksyre og propionsyre.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

I eksemplene 1 - 38 er fremstillingen av forbindelsene beskrevet med henvisning til de følgende generelle fremstillingsmåter A til F, idet detaljene for forbindelsen fremstilt i hvert tilfelle og dens fysikalske konstanter er gitt i de etterfølgende tabeller. Av disse eksempler angår 1-4, 16, 18, 19, 24-26 og 35-36 fremstilling av utgangsmaterialer.

Metode AFremstilling av androstan-17 β -karboksylsyrer

En oppløsning av 20-keto-21-hydroksey-pregnansteroidet (1 del) i metanol (50 deler vekt/volum) ble behandlet med en oppløsning av perjodsyre (1,5 deler vekt/vekt) i vann (10 deler vekt/volum) ved romtemperatur inntil omsetningen ble bedømt å være fullstendig (tynnskiktkromatografi). Mesteparten av metanolen ble avdampet, og etter tilsetning av vann ble det faste 17 β -karboksylsyre-steroid fjernet ved filtrering og rensset ved krystallisasjon.

Metode BMetylering av androstan-17 β -karboksylsyrer.

Androstan-17 β -karboksylsyren (1 del) ble oppløst i metanol (62-75 deler vekt/volum) og behandlet ved 0°C med en eteroppløsning av diazometan inntil en gul farge holdt seg, og omsetningen ble funnet å være fullstendig ved tynnskiktkromatografi. Etter ødeleggelse av overskudd av diazometan med noen få dråper eddiksyre ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet i vakuum, og residuet ble rensset ved krystallisasjon.

Metode CEtylering og propylering av androstan-17 β -karboksylsyrer.

Androstan-17 β -karboksylsyren (1 del) i aceton (100 deler vekt/volum) ble behandlet med trietylamin (1,2-5,0 ekvivalenter basert på steroidet) og deretter etyl- eller propyljodid (5 ekvivalenter basert på steroidet). Blandingen ble tilbaketilbaksbehandlet inntil tynnskiktkromatografi viste at omsetningen var fullstendig. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann for å gi produktet som ble fjernet ved filtrering og rensset ved krystallisasjon.

Metode DFremstilling av C-17-estere ved acylering av 17 α -hydroksey-androstan-17 β -karboksylater.

17 α -hydroksey-17 β -karboksylatet (1 del) ble blandet med den passende alifatiske karboksylsyre (10 deler vekt/volum), trifluor-eddiksyreanhydrid (1-2,4 deler vekt/volum) og toluen-p-sulfonsyre (0,005-0,03 del vekt/vekt tilsatt som en vannfri oppløsning i klorform), og blandingen ble oppvarmet i et oljebad ved 80°C inntil omsetningen ble bedømt å være fullstendig ved tynnskiktkromatografi. Den avkjølte reaksjonsblanding ble hellet i overskudd av fortynnet

natriumbikarbonatoppløsning og omrørt inntil alt overskudd av anhydrid var spaltet. Det utfelte produkt ble fjernet ved filtrering og renset ved krystallisasjon.

Metode E

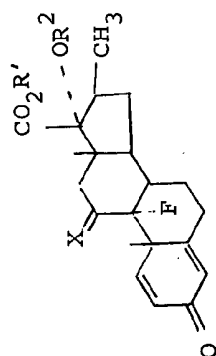
17 α -hydroksy-17 β -karboksylatet (1 del) i den passende alifatiske karboksylsyre (ca. 20 deler vekt/volum) ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (5 deler vekt/volum) og toluen-p-sulfonsyre (ca. 6 mg som vannfri oppløsning i kloroform), og blandingen ble holdt ved romtemperatur inntil omsetningen ble bedømt å være fullstendig (tynnskiktkromatografi). Blandingen ble hellet i fortynnet natriumbikarbonatoppløsning, og det utfelte produkt ble fjernet ved filtrering, tørret og omkrystallisert.

Metode F

Oksydasjon av 11 β -hydroksysteroider til 11-ketoner.

11 β -hydroksysteroidet (1 del) ble oppløst i aceton (25-150 deler vekt/volum), avkjølt i et isbad, og en oppløsning av kromtrioksyd (fremstilt ved tilsetning av konsentrert svovelsyre (53,3 ml) til kromtrioksyd (66,7 g) i vann og fortynning opp til 250 ml ved tilsetning av vann) (1,6-2,08 ekvivalenter) ble tilsatt. Da omsetningen ved tynnskiktkromatografi ble bedømt å være fullstendig, ble blandingen fortynnet med eter eller eter og etylacetat og vasket omhyggelig med vann. Avdampning av oppløsningsmidlet ga det urensede 11-keton som ble renset ved krystallisasjon.

Tabell I



Generell formel:

Eksempel 1-17

Eks.	R ¹	R ²	X	Fremstillingsmåte	Krystal-lisasjonsmiddel	sm.p. °C	[α] _D (dioksan)	λ _{maks} nm	ε	Empirisk formel	Funnnet		Krevet	
											C	H	C	H
1	H	H	α-H, β-OH	A	A-P.E.	256-258	+62,5	238	15.200	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅	67,05	7,2	66,65	7,2
2	CH ₃	H	α-H, β-OH	B	A-P.E.	241-243	+71,6	239	15.100	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	67,3	7,5	67,35	7,45
3	C ₂ H ₅	H	α-H, β-OH	C	A-P.E.	222-225	+68,6	238	15.200	C ₂₃ H ₃₁ FO ₅	67,3	7,8	67,95	7,7
4	C ₃ H ₇	H	α-H, β-OH	C	A-P.E.	191-193	+67,2	238	15.100	C ₂₄ H ₃₃ FO ₅	68,2	8,0	68,55	7,9
5	CH ₃	COCH ₃	α-H, β-OH	D	A	233-235	+36,6	238	16.200	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	66,6	7,0	66,35	7,2
6	CH ₃	COC ₂ H ₅	α-H, β-OH	D (1)	A-P.E.	232-235	+35,2	238	15.400	C ₂₅ H ₃₃ FO ₆	66,9	7,2	66,95	7,4
7	CH ₃	COC ₃ H ₇	α-H, β-OH	D	A	235-236	+31,8	238	15.700	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,7	7,5	67,5	7,6
8	C ₂ H ₅	COCH ₃	α-H, β-OH	D (2)	A-P.E.	255		238	15.100	C ₂₅ H ₃₃ FO ₆	66,8	7,4	66,95	7,4
9	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	α-H, β-OH	D (3)	A-P.E.	196	+34,2	238	15.300	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,4	7,5	67,5	7,6
10	C ₂ H ₅	COC ₃ H ₇	α-H, β-OH	D (4)	A-P.E.	175-178	+35,5	238	15.100	C ₂₇ H ₃₇ FO ₆	67,4	7,5	68,05	7,85
11	C ₃ H ₇	COCH ₃	α-H, β-OH	D (5)	A-P.E.	240-242		238	15.200	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,25	7,6	67,5	7,6
12	C ₃ H ₇	COC ₂ H ₅	α-H, β-OH	D (6)	A-P.E.	178-180	+38,6	238	15.150	C ₂₇ H ₃₇ FO ₆			68,05	7,85
13	C ₃ H ₇	COC ₃ H ₇	α-H, β-OH	D (4)	A-P.E.	175-177	+34,8	238	15.300	C ₂₈ H ₃₉ FO ₆	68,6	8,0	68,55	8,0

Tabell I (forts.)

Eks. R	R ¹	R ²	X	Frem- stillings- måte	Krystal- lisasjons middel	sm.p. °C	[α] _D (dioksan)	λ _{maks} nm	ε	Empirisk formel	Funnnet		krevet	
											C	H	C	H
14	CH ₃	COCH ₃	=O	F	A-P.E.	258-260	+78,6	235	15.800	C ₂₄ H ₂₉ FO ₆	66,55	6,8	66,65	6,75
15	CH ₃	COC ₂ H ₅	=O	F	A-P.E.	228-230		235	15.600	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆	67,6	7,1	67,25	7,0
16	CH ₃	COC ₃ H ₇	=O	F	A-P.E.	213-215	+69,9	235	14.100	C ₂₆ H ₃₃ FO ₆	67,8	7,05	67,8	7,2
17	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	=O	F	A-P.E.	183-185		235	14.700	C ₂₆ H ₃₃ FO ₆	67,4	7,3	67,8	7,2

A = aceton

P.E. = petroleter.

(1) Reaksjonsblandingen ble delvis inndampet i vakuum før fortynning med natriumbikarbonatopløsning. Råproduktet ble filtrert gjennom en kort kolonne av nøytral aluminiumoksyd av grad III i kloroform før krystallisasjon.

(2) En ytterligere mengde trifluoreddiksyreanhydrid (0,5 del vekt/volum) ble satt til reaksjonsblandingen.

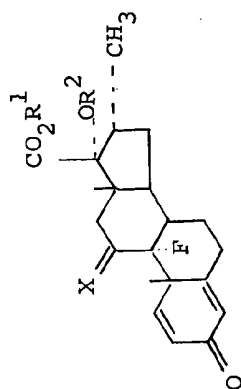
(3) Råproduktet ble ekstrahert med etylacetat og renset ved preparativ tynnskiktkromatografi.

(4) Ingen toluen-p-sulfonsyre ble satt til reaksjonsblandingen, som ble oppvarmet til 65°C.

(5) Råproduktet ble renset ved preparativ tynnskiktkromatografi før krystallisasjon.

(6) Ingen toluen-p-sulfonsyre ble satt til reaksjonsblandingen.

Tabell II



Generell formel:

Eks. R ¹	R ²	X	Fremstillings måte	Krystal-lisasjons middel	sm.p. °C	[α] _D (dioksan)	λ _{maks} nm	ε	Empirisk formel	Funnet C H	Krevet C H
18	H	α-H, β-OH	A	A-P.E.	spaltn. 258	+46,6	238	15.800	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅	66,6 7,25	66,65 7,2
19	CH ₃	α-H, β-OH	B ⁽¹⁾	A-P.E.	271-273	+38,5	238	15.200	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	67,0 7,3	67,35 7,45
20	COCH ₃	α-H, β-OH	D	A-P.E.	316-319	+11,5	238	15.700	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	66,45 7,1	66,35 7,2
21	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽²⁾	A-P.E.	230-233	+15	238	15.000	C ₂₅ H ₃₃ FO ₆	66,55 7,65	66,95 7,4
22	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽²⁾	A-P.E.	199-201	+14,3	238	14.700	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,9 7,65	67,5 7,65
23	CH ₃	α-H, β-OH =O	F	A-P.E.	185-188	+49,2	235	16.200	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆	67,1 6,9	67,25 7,0

A = aceton

P.E. = petroleter

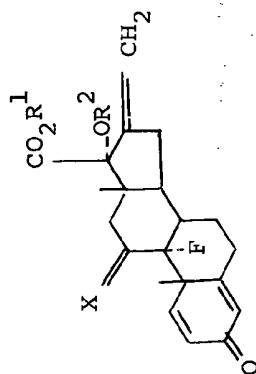
(1) Råproduktet erholdt ved inndampning av den metanoliske reaksjonsblanding ble oppløst i etylacetat og vasket med fortynnet natriumbikarbonat og vann før krystallisasjon.

(2) Råproduktet ble ekstrahert med etylacetat og renset ved preparativ tynnskikt-kromatografi.

137321

137321

Tabell III



Generell formel:

Eks. R ¹	R ²	X	Fremstillingsmåte	Krystallisasjonsmiddel	sm.p. °C	[α] _D (dioksan)	λ _{maks} nm	ε	Empirisk formel	Funnet		Krevet	
										C	H	C	H
24	H	α-H, β-OH	A	A	236-238	-23,4	238	15.500	C ₂₁ H ₂₅ FO ₅	67,1	6,9	67,0	6,7
25	CH ₃	α-H, β-OH	B	M	285-287	-24,5	238	15.000	C ₂₂ H ₂₇ FO ₅	67,5	7,2	67,7	6,9
26	C ₂ H ₅	α-H, β-OH	C	M	258-261	-23,2	238	15.410	C ₂₃ H ₂₉ FO ₅	68,0	6,9	68,3	7,2
27	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽¹⁾	M	254-258	-94,0	238	15.720	C ₂₄ H ₂₉ FO ₆	66,5	6,9	66,65	6,7
28	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽²⁾	M	198-200	-97,5	238	15.200	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆	67,1	7,1	67,25	7,0
29	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽²⁾	M	189-192	-86,5	238	15.580	C ₂₆ H ₃₃ FO ₆	67,4	7,4	67,8	7,2
30	CH ₃	α-H, β-OH	D ⁽³⁾	M	185-187	-84,0	238	15.580	C ₂₆ H ₃₃ FO ₆	67,8	7,4	67,8	7,2
31	C ₂ H ₅	α-H, β-OH	D	M	278-280	-99,0	238	15.300	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆	67,1	6,9	67,25	7,0
32	C ₂ H ₅	α-H, β-OH	D ⁽³⁾	M	195-197	-85,1	238	15.800	C ₂₆ H ₃₃ FO ₆	67,7	7,2	67,8	7,2
33	C ₂ H ₅	α-H, β-OH	D ⁽²⁾	EtOAc	145-148	-79,5	238	15.600	C ₂₇ H ₃₅ FO ₆	68,6	7,2	68,35	7,4
34	CH ₃	=O	F	M	229-232	-42,7	235	15.390	C ₂₄ H ₂₇ FO ₆	66,8	6,3	66,95	6,3

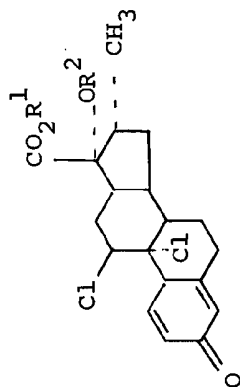
A = aceton, M = metanol

(1) Råproduktet ble renset ved preparativ tynnskikt-kromatografi før krystallisasjon.

(2) Råproduktet ble ekstrahert inn i etylacetat og renset ved preparativ tynnskikt-kromatografi før krystallisasjon.

(3) Råproduktet ble ekstrahert med etylacetat.

Tabell IV



Generell formel:

Eks. R ¹	R ²	Fremstillingsmåte	Krystallisasjonsmiddel	sm.p. O _C	[α] _D (dioksan)	λ _{maks} nm	ε	Empirisk formel	Funnnet		Krevet	
									C	H	C	H
35	H	A ⁽¹⁾	A-EtOH-P.E.	264-266	+23,6	237	14.300	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ O ⁽²⁾	61,0	6,3	61,0	6,35
36	CH ₃	B ⁽³⁾	A-P.E.	248-251	+17,6	237	14.500	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ O ⁽⁴⁾	61,8	6,6	61,85	6,6
37	CH ₃	E	A-H	253-255	+73,6	236	13.900	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ O ⁵	61,2	6,4	61,4	6,45
38	CH ₃	E	A-H	237-239	+73,0	236	14.100	C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ O ⁵	62,0	6,6	62,1	6,65

A = aceton, P.E. = petroleter, H = heksan

(1) 120 deler (vekt/volum) metanol ble anvendt og litt dioksan tilsatt for å fremme oppløsningen av steroidet.

(2) Funnnet: Cl, 17,2, krevet: Cl, 17,2%.

(3) Råproduktet fra avdampningen av metanolen ble oppløst i kloroform og filtrert gjennom en kort plugg av nøytral aluminiumoksyd av grad III før krystallisasjon.

(4) Funnnet: Cl, 16,8. Krevet: Cl, 16,6%.

137321

Eksempel 39 (fremstilling av utgangsmateriale)

Metyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat

Metyljodid (12 ml) ble satt til en oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (10,045 g) i aceton (500 ml) inneholdende trietylamin (4,6 ml), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet, idet mer metyljodid (6 ml) ble tilsatt etter 4 timer. Etter 5,25 timer ble mesteparten av oppløsningsmidlet avdampet i vakuum, og residuet ble fortynnet med natriumbikarbonatoppløsning. Det utfelte, faste materiale ble fjernet ved filtrering og ble etter tørring filtrert gjennom en kort plugg av grad III nøytralt aluminiumoksyd i etylacetat inneholdende litt metanol. Inndampning av eluatet ga metyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat med infrarøde og kjernemagnetiske spektra svarende til hva man fikk for metylesteren fremstilt med diazometan.

Eksempel 40 (fremstilling av utgangsmateriale)

17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksyl-eddiksyre.

9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (1 g) ble suspendert i eddiksyreanhydrid (15 ml) og oppvarmet på dampbad i 45 minutter og deretter ved 115°C i 1 time, i løpet av hvilken tid alt steroidet var oppløst. Blandingen ble avkjølt, og de utfelte materialer ble fjernet ved filtrering og omkrystallisert fra aceton-heksan for å gi 17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksyl-eddiksyre-anhydrid, sm.p. 218-220°C, $[\alpha]_D +42,4^\circ$ (c 0,8, dioksan), λ_{maks} 238 nm (ϵ 15.900) (Funnet: C 64,65, H 6,5. C₂₅H₃₁FO₇ krever C 64,9, H 6,7%).

Eksempel 41 (fremstilling av utgangsmateriale)

17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre

(1) 17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksyl-eddiksyre-anhydrid (530 mg) ble oppløst i eddiksyre (100 ml), og vann (50 ml) ble tilsatt, og blandingen ble holdt ved romtemperatur inntil omsetningen var fullstendig (45 minutter). Inndampning i vakuum ga produktet, som etter krystallisasjon fra aceton-petroleter ga 17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre, sm.p. 212-214°C, $[\alpha]_D +22,2^\circ$ (c 0,8, dioksan), λ_{maks} 239 nm

(ϵ 14.700) (Funnet: C 64,1, H 7,1. $C_{23}H_{29}FO_6$ krever C 64,3, H 7,05%).

(2) 17 α -acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksyl-eddiksyre-anhydrid (57 mg) ble oppløst i 50% vannfri pyridin (8 ml) og holdt ved romtemperatur i 45 minutter. Avdampning av oppløsningsmidlet ga et fast stoff hvis infrarøde og kjernemagnetiske spektra var lik de man fikk for materialet fremstilt i (1) ovenfor.

Eksempel 42 (fremstilling av utgangsmateriale)

9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksyl-propionsyre-anhydrid.

9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (1 g) ble suspendert i propionsyreanhydrid (15 ml) og oppvarmet i et oljebad ved 115° i 15 minutter, i løpet av hvilken tid steroidet ble oppløst. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med petroleter (100 ml) for å gi et hvitt, krystallinsk, fast stoff som ble fjernet ved filtrering og tørret. Omkrystallisasjon fra aceton-heksan ga 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksyl-propionsyre-anhydrid, sm.p. 180-182°, $[\alpha]_D + 50,5^\circ$ (c 0,7, dioksan) λ_{maks} 238 nm (ϵ 15.700) (Funnet: C 66,4, H 7,1. $C_{27}H_{35}FO_7$ krever C 66,1, H 7,2%).

Eksempel 43 (fremstilling av utgangsmateriale)

9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre

(1) 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksyl-propionsyre-anhydrid (342 mg) ble oppløst i eddiksyre (25 ml) og vann (15 ml) ble tilsatt, og blandingen ble holdt ved romtemperatur inntil omsetningen ble funnet å være fullstendig (tynnskiktkromatografi). Avdampning av mesteparten av oppløsningsmidlet og fortynning med vann ga produktet som ble omkrystallisert fra aceton-heksan for å gi 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre, sm.p. 188-190°, λ_{maks} 239 nm (ϵ 15.600) (Funnet: C 65,1, H 7,5. $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot Me_2CO$ krever C 65,8, H 7,6%).

(2) 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyl-oksandrosta-1,4-dien-17 β -karboksyl-propionsyre-anhydrid (6,93 g) i aceton (150 ml) ble behandlet med dietylamin (5 ml), og blandingen ble holdt ved romtemperatur i ca. 1/2 time. Oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og residuet ble oppløst i vann, surgjort og ekstrahert med etylacetat. Det vaskede, organiske lag ble inndampet

i vakuum for å gi et fast stoff som ble utgitt med eter for å gi 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre.

Eksempel 44

Metyl-9 α -fluor-16-metylen-3,11-diokso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

Metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylen-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (204 mg) i aceton (4 ml) ble behandlet ved romtemperatur med en oppløsning av kromtrioksyd [0,23 ml; fremstilt ved tilsetning av konsentrert svovelsyre (53,3 ml) til kromtrioksyd (66,7 g) i vann og fortynning til 250 ml med vann]. Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen fortynnet med eter og vasket suksessivt med vann, natriumbikarbonat-oppløsning og vann. Den tørrede eteroppløsning ble inndampet i vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 194-195 $^{\circ}$, $[\alpha]_D$ -37,8 $^{\circ}$ (c 1,06, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 234,5 nm (ϵ 15.800), (Funnet: C 67,3, H 6,7. C₂₅H₂₉FO₆ krever C 67,55, H 6,58%).

Eksempel 45

Metyl-17 α -benzoyloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylat.

En suspensjon av metyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metylandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (439 mg) i metylenklorid (15 ml) ble behandlet med benzoesyre (573 mg), trifluoreddiksyreanhydrid (0,6 ml) og toluen-p-sulfonsyre (12 mg), og blandingen ble omrørt ved 80 $^{\circ}$. Etter 48 timer ble blandingen avkjølt og fortynnet med metylenklorid, og oppløsningen ble vasket med natriumbikarbonat og vann. Inndampning av den tørrede, organiske oppløsning ga et residuum som ble renset ved preparativ tynnskiktkromatografi og krystallisasjon fra metanol for å gi det i tittelen angitte benzoat med sm.p. 166-168 $^{\circ}$, $[\alpha]_D$ +3,3 $^{\circ}$ (c 1,09, dioksan). $\lambda_{maks.}$ 232 nm (ϵ 27.800). (Funnet: C 70,0, H 6,6. C₂₉H₃₃FO₆ krever C 70,14, H 6,7%).

Eksempel 46

Metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androst-4-en-17 β -karboksylat.

En oppløsning av metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (454 mg) i etanol (45 ml) ble behandlet med 5% palladium-trekull (453 mg) og

cykloheksen (0,9 ml), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 15 minutter. Filtrering av den avkjølte blanding og avdampning av oppløsningsmidlet i vakuum ga et skum som etter rensning ved preparativ tynnskiktkromatografi og krystallisasjon fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 204-208°.

$\lambda_{\text{maks.}}$ 237,5 nm (ϵ 15.400) (Funnet: C 66,8, H 7,8. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FO}_6$ krever C 66,65, H 7,8%).

Eksempel 47

Metyl-9 α -fluor-16 β -metyl-3,11-diokso-17 α -propionyloksy-androst-4-en-17 β -karboksylat.

En oppløsning av metyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrost-4-en-17 β -karboksylat (100 mg) i aceton (7 ml) ble behandlet, ved 0°C, med en oppløsning av kromtrioksyd [0,09 ml; fremstilt ved tilsetning av konsentrert svovelsyre (53,3 ml) til kromtrioksyd (66,7 g) i vann og fortynning opp til 250 ml med vann]. Etter 1,25 timer ble blandingen fortynnet med eter og etylacetat og vasket omhyggelig med vann. Avdampning av det organiske oppløsningsmiddel ga deretter et hvitt, fast stoff som ble krystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 218-220°C etter forutgående mykning, $\lambda_{\text{maks.}}$ 234 nm (ϵ 16.000) (Funnet: C 66,55, H 7,4. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FO}_6$ krever C 66,95, H 7,4%).

Eksempel 48

Metyl-17 α -acetoksy-11 β -hydroksy-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

Perjodsyre (14,163 g) i vann (80 ml) ble satt til en oppløsning av prednisolon (8,286 g) i metanol (800 ml), og den resulterende blanding ble holdt ved romtemperatur. Etter 1 time ble mesteparten av metanolen avdampet i vakuum, residuet ble fortynnet med vann, og den krystallinske 11 β ,17 α -dihydroksy-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre ble fjernet ved filtrering. Den analytiske prøve som ble krystallisert fra fuktig aceton og petroleter, hadde sm.p. 264-266° (Funnet: C 69,2, H 7,4. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$ krever C 69,3, H 7,5%).

Den ovenstående karboksylsyre (3,6 g) i metanol (200 ml) ble behandlet ved 0°C med en eteroppløsning av diazometan inntil blandingen var gul. Avdampning av mesteparten av det organiske oppløsningsmiddel i vakuum og fortynning av residuet med vann ga krystallinsk metyl-11 β ,17 α -dihydroksy-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat, sm.p. 203-206°C. En prøve krystallisert fra aceton-

heksan hadde sm.p. 202-205°, $[\alpha]_D + 59,6^\circ$ (c 0,8, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 242,5 nm (ϵ 15.100) (Funnet: C 70,0, H 7,9. $C_{21}H_{28}O_5$ krever C 69,98, H 7,83%).

Den ovenstående metylester (464 mg) i eddiksyre (5 ml) ble behandlet med trifluoreddiksyreanhydrid (1 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 time ble toluen-p-sulfonsyre (7 mg) tilsatt, og blandingen ble holdt ved romtemperatur i ytterligere 2,5 timer. Fortynning av oppløsningen med natriumbikarbonatoppløsning ga et bunnfall som ble fjernet ved filtrering og renset ved preparativ tynnskiktkromatografi og krystallisasjon for å gi den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. 284-286°C, $[\alpha]_D + 8,9^\circ$ (c 0,7, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 243 nm (ϵ 15.000). (Funnet: C 68,6, H 7,6. $C_{23}H_{30}O_6$ krever C 68,65, H 7,5%).

Eksempel 49

Metyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En oppløsning av natrium-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat [fremstilt ved titrering av en oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (103 mg) i metanol (20 ml) med vandig-metanolisk N natriumhydroksydoopløsning til pH 8,3] ble behandlet med metyljodid (0,085 ml), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet. Etter 16 timer ble oppløsningsmidlet avdampet i vakuum, residuet ble utgitt med vann, og det uoppløselige materiale ble fjernet ved filtrering.

Det kjernemagnetiske resonansspektrum for dette materiale i $(CD_3)_2SO$ viste metylsignaler ved τ 6,36, 8,47, 8,84 og 8,92 som følge av den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 50 (fremstilling av utgangsmateriale)

2'-hydroksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyl-oksyoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksi-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (200 mg) i aceton (20 ml) ble behandlet med redetillert trietylamin (0,38 ml) og 2-jodetanol (0,36 ml), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 20 timer, og omsetningen ble da funnet å være fullstendig (tynnskiktkromatografi). Mesteparten av oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og vann (45 ml) ble tilsatt for å gi produktet som ble omkrystallisert, først fra metanol og deretter fra aceton for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 171-173°.

$[\alpha]_D + 39,7^\circ$ (c 0,99, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}} 237,5 \text{ nm}$ ($\epsilon 15.650$).
(Funnet: C 64,95, H 7,2. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FO}_7$ krever C 65,3, H 7,4%).

Eksempel 51 (fremstilling av utgangsmateriale)

2'-metansulfonyloksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En oppløsning av 2'-hydroksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (240 mg) i tørr pyridin (1 ml) ble behandlet dråpevis ved -1 til -10°C med redestillert metansulfonylklorid (0,2 ml). Etter 40 minutter ble blandingen hellet i 2N svovelsyre (8 ml) og utgnidd for å gi et fast stoff som ble renset ved preparativ tynnskikt-kromatografi og omkrystallisasjon fra metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. $129-131^\circ$, $\lambda_{\text{maks.}} 238 \text{ nm}$ ($\epsilon 15.850$) (Funnet: C 58,5, H 6,7. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FO}_9\text{S}$ krever C 58,3, H 6,7%).

Eksempel 52

2'-kloretyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En blanding av 2'-metansulfonyloksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (223 mg) og tørt litiumklorid (170 mg) i aceton (9 ml) ble tilbake-løpsbehandlet i 22 timer. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum ble residuet utgnidd med vann for å gi et fast stoff som ble renset ved preparativ tynnskiktkromatografi og krystallisasjon fra eter for å gi den i tittelen angitte kloretylester, sm.p. $194-196^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D + 43,4^\circ$ (c 0,99, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}} 237 \text{ nm}$ ($\epsilon 15.800$). (Funnet: C 62,9, H 6,9, Cl 7,0. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{ClFO}_6$ krever C 62,8, H 6,9, Cl 7,1%).

Eksempel 53

2'-brometyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyl-oksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

Behandling av 2'-metansulfonyloksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (222 mg) med tørt litiumbromid (348 mg) i aceton (9 ml) i 2 timer fulgt av bearbeidelse som beskrevet i eksempel 52, med rensning fra eter ga den i tittelen angitte brometylester, sm.p. $182-184,5^\circ\text{C}$, mykning over 122°C $[\alpha]_D + 38,8^\circ$ (c 1,02, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}} 237,5 \text{ nm}$ ($\epsilon 16.000$). (Funnet: C 57,9, H 6,3, Br 14,6. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BrFO}_6$ krever C 57,7, H 6,3, Br 14,8%).

Eksempel 54 (fremstilling av utgangsmateriale)

9 α -klor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre

Behandling av 9 α -klor-11 β ,17 α -21-trihydroksy-16 β -metyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion ved fremgangsmåten beskrevet i metode A, ga etter omkrystallisasjon fra aceton-etanol-bensin den i tittelen angitte karboksylsyre, sm.p. 247-249°C, $[\alpha]_D + 93,0^\circ$ (c 0,7, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 238,5 nm (ϵ 14.300). (Funnet: C 63,3, H 7,1. C₂₁H₂₇ClO₄ krever C 63,85, H 6,9%).

Eksempel 55 (fremstilling av utgangsmateriale)

9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre.

En blanding av 9 α -klor-11 β -, 17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (1,42 g) og trietylamin (1,66 ml) i tørr metylenklorid (35 ml) ble omrørt ved 0°C og behandlet dråpevis med propionylklorid (1,32 ml). Etter 35 minutter ved 0°C ble oppløsningen fortynnet med metylenklorid, vasket suksessivt med 3% natriumbikarbonatoppløsning, Nsaltsyre og vann, og etter tørring (magnesiumsulfat) ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum for å gi et fargeløst, krystallinsk, fast stoff. Dette faste stoff ble oppløst i aceton (40 ml) og behandlet med redestillert dietylamin (1,3 ml); konsentrering i vakuum ga det krystallinske dietylaminsalt som ble oppsamlet, tørret, oppløst i vann, og oppløsningen ble surgjort med 2N saltsyre. Produktet ble ekstrahert med etylacetat, og oppløsningsmidlet ble fjernet for å gi krystallinsk 9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (1,49 g), sm.p. 187-188°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 52,0^\circ$ (c 0,95, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 238 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 315).

Eksempel 56

Metyl-9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En oppløsning av 9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (501 mg) i aceton (20 ml) ble avkjølt i is og behandlet med en eteroppløsning av diazometan i henhold til metode B. Etter å ha vært underkastet kromatografi på silikagel ble produktet omkrystallisert fra metanol for å gi den i tittelen angitte metylester, sm.p. 214-217°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 60,3^\circ$ (c 0,97, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 237 nm (ϵ 15.700). (Funnet: C 64,5, H 7,2, Cl 7,5. C₂₅H₃₃ClO₆ krever C 64,6, H 7,15, Cl 7,6%).

Eksempel 57 (fremstilling av utgangsmateriale)

11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-oksoandrosta-1,4-dien-17 β -
karboksylsyre

En oppløsning av 11 β ,17 α ,21-trihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (640 mg) i dioksan (28 ml) ble omrørt og behandlet med en oppløsning av perjodsyre (1,76 g) i vann (14 ml). Etter 40 minutter ble oppløsningen fortynnet med vann (14 ml) og konsentrert i vakuum. Det krystallinske produkt (579 mg) ble omkrystallisert fra aceton for å gi den i tittelen angitte syre, sm.p. 226-229°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 78,0^\circ$ (c 0,50, dimetylsulfoksyd), $\lambda_{\text{maks.}}$ 242 nm (ϵ 14.850), (Funnet: C 70,1, H 8,0. C₂₁H₂₈O₅ krever C 70,0, H 7,8%).

Eksempel 58 (fremstilling av utgangsmateriale)

11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre

Behandling av 11 β ,17 α -dihydroksy-16 β -metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (310 mg) med propionylklorid (0,269 ml) fulgt av solvolyse av det resulterende produkt med dietylamin ved metoden beskrevet i eksempel 55, ga krystallinsk 11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre, sm.p. 202-205°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 24,4^\circ$ (c 0,97, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 242,5 nm (ϵ 14.820).

Eksempel 59

Metyl-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En suspensjon av 11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (250 mg) i aceton (10 ml) ble avkjølt til 0°C og behandlet med en eteroppløsning av diazometan i henhold til metode B. Etter å ha vært underkastet preparativ tynnskiktkromatografi på silikagel ble produktet krystallisert fra metanol for å gi den i tittelen angitte metylester, sm.p. 223-226°C, $[\alpha]_D + 45,4^\circ$ (c 0,98, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 242 nm (ϵ 14.820). (Funnet: C 69,4, H 7,9. C₂₅H₃₄O₆ krever C 69,7, H 8,0%).

Eksempel 60

t-butyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

En suspensjon av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionylksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylsyre (400 mg) i etylacetat (5 ml) ble behandlet med O-t-butyl-N,N'-dicykloheksyl-

isourinstoff (1,14 g) og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 10 1/4 time. 2N saltsyre ble tilsatt, og blandingen ble omhyggelig omrørt. Fast materiale ble fjernet og vasket omhyggelig med etylacetat og vann. De samlede etylacetatoppløsninger ble vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning og vann, tørret over magnesiumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Det resulterende produkt (398 mg) ble renset ved kromatografi på silikagel og krystallisert først fra aceton-bensin og deretter fra metanol for å gi den i tittelen angitte t-butylester, sm.p. 200-207°C, $[\alpha]_D + 35,2^\circ$ (c 0,95, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 238-238,5 nm (ϵ 14.600), (Funnet: C 68,8, H 8,1. $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{FO}_6$ krever C 68,55, H 8,0%).

Eksempel 61 (fremstilling av utgangsmateriale)

11 β ,17 α -dihydroksy-3-okso-androst-4-en-17 β -karboksylsyre

Omsetning av 11 β ,17 α ,21-trihydroksypregn-4-en-3,20-dion (5,0 g) med perjodsyre i henhold til metode A ga et urensset produkt som ble fordelt mellom etylacetat og mettet natriumbikarbonat. Den vandige fase ble fraskilt og surgjort med for-tynnet svovelsyre, og det resulterende bunnfall ble oppsamlet, vasket med vann og tørret i vakuum. Omkrystallisasjon fra metanol ga den i tittelen angitte syre, sm.p. 235-239°C (spaltn.) $[\alpha]_D + 123,5^\circ$ (c 0,57, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 241,5 nm (ϵ 15.650). (Funnet: C 68,4, H 7,8. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$ krever C 68,9, H 8,1%).

Eksempel 62 (fremstilling av utgangsmateriale)

17 α -butyryloksy-11 β -hydroksy-3-oksoandrost-4-en-17 β -karboksylsyre

11 β ,17 α -dihydroksy-3-oksoandrost-4-en-17 β -karboksylsyre (1,5 g) ble behandlet med n-butyrylklorid (3,0 ml), og produktet ble solvolysert med dietylamin ved metoden beskrevet i eksempel 55 for å gi, etter omkrystallisasjon fra metanol, 17 α -butyryloksy-11 β -hydroksy-3-oksoandrost-4-en-17 β -karboksylsyre, sm.p. 222-223°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 45,1^\circ$ (c 0,98, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 240 nm (ϵ 16.300). (Funnet: C 68,3, H 8,2. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6$ krever C 68,9, H 8,2%).

Eksempel 63

Metyl-17 α -butyryloksy-11 β -hydroksy-3-oksoandrost-4-en-17 β -karboksylat

Behandling av 17 α -butyryloksy-11 β -hydroksy-3-okso-androst-4-en-17 β -karboksylsyre (400 mg) i metanol (40 ml) med eterisk diazometan i henhold til metode B ga, etter omkrystallisasjon fra metanol, den i tittelen angitte metylester, sm.p. 162-165°C, $[\alpha]_D + 49,4^\circ$ (c 0,71, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 240 nm (ϵ 16.550).

(Funnet: C 69,05, H 8,3. $C_{25}H_{36}O_6$ krever C 69,4, H 8,4%).

Eksempel 64 (fremstilling av utgangsmateriale)

11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyløksyandro-4-en-17 β -karboksylsyre

Behandling av 11 β ,17 α -dihydroksy-3-oksoandro-4-en-17 β -karboksylsyre (3,0 g) med propionylklorid (2,7 ml) og solvolyse av produktet med dietylamin (3,25 ml) ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 55 ga etter omkrystallisasjon fra aceton-bensin 11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyløksyandro-4-en-17 β -karboksylsyre, sm.p. 225-226°C (spaltn.), $[\alpha]_D + 46,2^\circ$ (c 0,98, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 240,5 nm (ϵ 15.500). (Funnet: C 67,1, H 7,8. $C_{23}H_{32}O_6 \cdot 1/2H_2O$ krever C 66,8, H 7,8%).

Eksempel 65

Metyl-11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyløksyandro-4-en-17 β -karboksylat

Behandling av 11 β -hydroksy-3-okso-17 α -propionyløksyandro-4-en-17 β -karboksylsyre (2,5 g) i metanol (400 ml) med eterisk diazometan i henhold til metode B ga et urensset produkt; kromatografi av del på kiselsyre ga etter omkrystallisasjon fra metanol den i tittelen angitte metylester, sm.p. 176-178°C, $[\alpha]_D + 51,1^\circ$ (c 0,59, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 240 nm (ϵ 15.800). (Funnet: C 68,9, H 8,3. $C_{24}H_{34}O_6$ krever C 68,9, H 8,2%).

Eksempel 66 (fremstilling av utgangsmateriale)

17 α -acetoksy-11 β -hydroksy-3-oksoandro-4-en-17 β -karboksylsyre

Omsetning av 11 β ,17 α -dihydroksy-3-oksoandro-4-en-17 β -karboksylsyre (3,0 g) med acetylklorid (2,2 ml) og solvolyse av produktet med dietylamin (3,0 ml) ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 55 ga, etter kromatografi på silikagel og omkrystallisasjon fra aceton-bensin, den i tittelen angitte 17 β -karboksylsyre, sm.p. 161-167°C, $[\alpha]_D + 42,8^\circ$ (c 0,25, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 241 nm (ϵ 14.550). (Funnet: C 64,6, H 7,5. $C_{22}H_{30}O_6$ krever C 64,7, H 7,9%).

Eksempel 67

Metyl-17 α -acetoksy-11 β -hydroksy-3-oksoandro-4-en-17 β -karboksylat

Omsetning av 17 α -acetoksy-11 β -hydroksy-3-oksoandro-4-en-17 β -karboksylsyre (2,3 g) i metanol (368 ml) med eterisk diazometan i henhold til metode B ga etter omkrystallisasjon fra metanol den i tittelen angitte metylester, sm.p. 250-252°C, $[\alpha]_D + 54,4^\circ$ (c 0,61, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 240 nm (ϵ 15.350). (Funnet: C 67,9, H 8,0. $C_{23}H_{32}O_6$ krever C 68,3, H 8,0%).

Eksempel 682'-acetoksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat

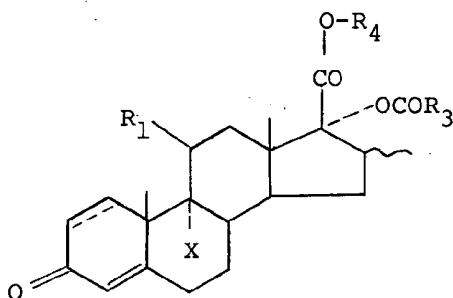
En oppløsning av 2'-hydroksyetyl-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (300 mg) i tørr pyridin (6 ml) ble behandlet med eddiksyreanhydrid (0,6 ml). Etter å ha vært holdt ved romtemperatur i 2 3/4 time ble blandingen hellet i godt omrørt N svovelsyre for å gi et fargeløst, fast stoff (311 mg) som ble renset ved preparativ tynnskikt-kromatografi på silikagel. To omkrystallisasjoner fra acetone ga fargeløse krystaller av den i tittelen angitte etoksyetyler, sm.p. 156-158°C, $[\alpha]_D + 31,9^\circ$ (c 0,98, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}} 237 \text{ nm}$ (ϵ 15.800). (Funnet: C 64,6, H 7,3. C₂₈H₃₇FO₈ krever C 64,6, H 7,2%).

Eksempel 69Metyl-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksy-androst-4-en-17 β -karboksylat

5% Pd/C (50mg) i etylacetat (30 ml), vann (6,02 ml) og pyridin (20 μ l) ble forhåndsredusert. Metyl-11 β -hydroksy-16 β -metyl-3-okso-17 α -propionyloksyandrosta-1,4-dien-17 β -karboksylat (1,1 g) oppløst i etylacetat (130 ml) ble tilsatt, og blandingen ble hydrogenert inntil tynnsjikt-kromatografi viste fullstendig fravær av utgangsmateriale (86 ml). Katalysatoren ble frafiltrert gjennom kiselgur, og oppløsningsmiddelet ble avdampet. Preparativ tykksjikt-kromatografi under anvendelse av etylacetat-kloroform 1:7 som oppløsningsmiddel og eluering med etylacetat fulgt av krystallisasjon fra vandig metanol gav den i tittelen angitte forbindelse (150 mg) sm.p. 184-186°C, $[\alpha]_D + 72^\circ$ (C, 0,18 dioksan), $\lambda_{\text{max}} (\text{EtOH}) 241,5 \text{ nm}$, (ϵ 15.800).

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 3-okso-17 α -acyloksyandrost-4-en-17 β -karboksylsyreestere med den generelle formel



hvor

- a) X betyr et hydrogen-, klor- eller fluoratom;
 R_1 betyr en hydroksygruppe i β -konfigurasjon eller (når X betyr et kloratom) R_1 kan også bety et kloratom i β -konfigurasjon;
 R_2 betyr et hydrogenatom, en metylengruppe eller en metylgruppe (i enten α - eller β -konfigurasjon);
 R_3 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe inneholdende 1-3 karbonatomer eller en fenylgruppe;
 R_4 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substituert med minst ett halogenatom eller minst én alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer i alkoksydelen; eller en (C_{2-4}) lavere alkylgruppe substituert med en acyloksygruppe med 2-5 karbonatomer; og
 ---- betyr en enkelt- eller dobbeltbinding, med den unntagelse at R_4 ikke er en n-propyl-, isopropyl- eller n-butylgruppe, med mindre én eller flere av gruppene X, R_2 og R_3 er annet enn et hydrogenatom, og/eller
 ---- betyr en dobbeltbinding; eller
- b) X betyr et klor- eller fluoratom;
 R_1 betyr en oksogruppe;
 R_2 betyr et hydrogenatom, en metylengruppe eller en metylgruppe (i enten α - eller β -konfigurasjon);
 R_3 betyr en metyl- eller etylgruppe;

R_4 betyr en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer, en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substituert med minst ett halogenatom eller minst én alkoksykarbonylgruppe med 1-4 karbonatomer i alkoksydelen; eller en (C_{2-4}) lavere alkylgruppe substituert med en acyloksygruppe med 2-5 karbonatomer og

— betyr en enkelt- eller dobbeltbinding,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- a) en passende 17 α -monoester-17 β -karboksylsyre (eller et funksjonelt derivat derav) eller et 17 α -hydroksy-17 β -karboksylat forestres for å innføre en av gruppene R^3 eller R^4 for å danne den ønskede forbindelse med formel I, eller
- b) en forbindelse med formel I hvor R_1 betyr en β -hydroksygruppe, oksyderes, for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_1 betyr en oksogruppe, eller
- c) en forbindelse med formel I hvor — betyr en dobbeltbinding, reduseres delvis for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor — betyr en enkeltbinding, eller
- d) en forbindelse med formel I hvor R_4 betyr en lavere alkylgruppe med minst 2 karbonatomer substituert med en hydroksygruppe, som ikke er i α -stilling, sulfoneres for fremstilling av den tilsvarende sulfonyloksyalkyl-17 β -karboksylatforbindelse, som halogeneres for fremstilling av den tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_4 betyr en lavere alkylgruppe med minst 2 karbonatomer substituert med et halogenatom, som ikke er i α -stilling, eller
- e) en forbindelse med formel I hvor R_4 betyr en (C_{2-4})-alkylgruppe substituert med en hydroksygruppe, acyleres for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_4 betyr en (C_{2-4}) alkylgruppe substituert med en lavere acyloksygruppe.