



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 58644
C UTLÄGGNINGSSKRIFT**

Patentti myönnetty 10 03 1981

(45) Patent meddelat

(51) Kv.it.³/Int.Cl.³ C 07 J 7/00

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	772921
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.10.77
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	04.10.77
(41) Tulut julkaistui — Blivt offentlig	05.04.78
(44) Nähtävöskäsen ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.11.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	04.10.76

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2645104.7

- (71) Schering Aktiengesellschaft, Berlin/Bergkamen, DE; Müllerstrasse 170-178, D-1 Berlin 65, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Klaus Annen, Berlin, Henry Laurent, Berlin, Helmut Hofmeister, Berlin, Rudolf Wiechert, Berlin, Hans Wendt, Berlin, Joachim-Friedrich Kapp, Berlin, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä tulehdusta ehkäisevien kortikoidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antiinflammatoriska kortikoider

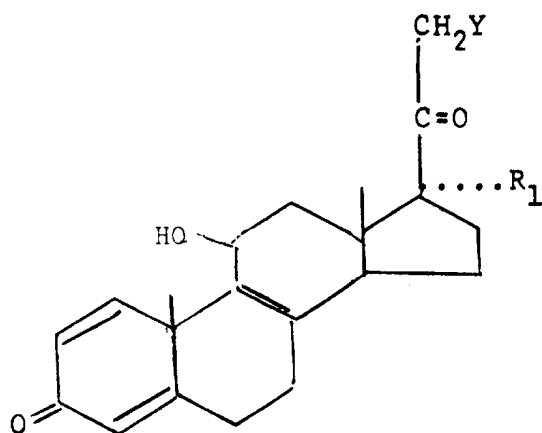
Keksintö koskee menetelmää uusien tulehdusta ehkäisevien kortikoidien valmistamiseksi.

Tunnetuissa, paikallisesti erittäin tehokkaasti vaikuttavissa kortikoideissa, joiden systeemiset sivuvaikutukset ovat vähäiset, kuten esimerkiksi beta-metasonissa, difluokortolonissa tai fluosinilissä steroidirungon 6- ja/tai 16-asemassa on substituentti. Niiden synteettinen valmistus on tästä johtuen hyvin kallista, mikä ottaen huomioon kasvavat vaikeudet saada hankituksi riittäviä määriä kortikoidien syntetisoimiseen tarvittavia sopivia lähtöaineita ja huomioimalla korkeat vaikutusaineiden hinnat, jotka rasittavat kortikoidipitoisia erikoislääkkeitä, ei ole merkityksetön seikka.

Synteettisesti oleellisesti yksinkertaisemmin valmistettavissa olevien kortikoidien, joiden 6- ja 16 asema ovat substituomattomat, joukosta ei intensiivisestä vaivannäöstä huolimatta ole voitu löytää yhtään vaikutusainetta, jolla on yhtä hyvä vaikutusspektri kuin edellä mainituilla yhdisteillä.

Nyt on keksitty, että tähän saakka tuntemattomilla kortikoideilla, joiden 6- ja 16-asema on substituoimaton, on paikallisesti käytettynä yllättäen voimakas tulehduksia ehkäisevä vaikutus, joka ylittää usein tehokkaimpien kaupan olevien kortikoidien vaikutuksen ja että nämä kortikoidit aiheuttavat vain vähäisiä systeemisiä sivuvaikutuksia.

Nämä uudet kortikoidit ovat tunnettuja siitä, että niiden yleiskaava 1 on



(1),

jossa

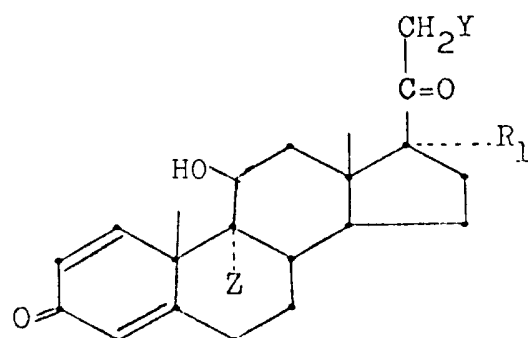
Y on klooriatomi, hydroksiryhmä tai asyylioksiryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia ja

R₁ 1-10 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksiryhmä tai bentsoyylioksiryhmä.

Erityisen edullisia ryhmiä Y ja R₁ ovat alkanoyylioksiryhmät, joissa on 1-6 hiiliatomia ja bentsoyylioksiryhmä.

Uusia kortikoideja voidaan valmistaa menetelmällä, joka on tunnettu siitä, että

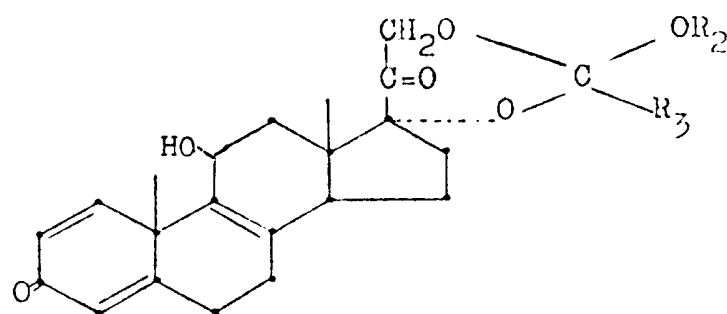
a) kortikoidista, jonka yleiskaava II on



(II),

jossa Y:llä ja R_1 :llä on edellä mainittu merkitys ja Z vastaa kloori- tai bromiatomia, lohkaistaan tunnetulla tavalla halogeenvivetyä, tai

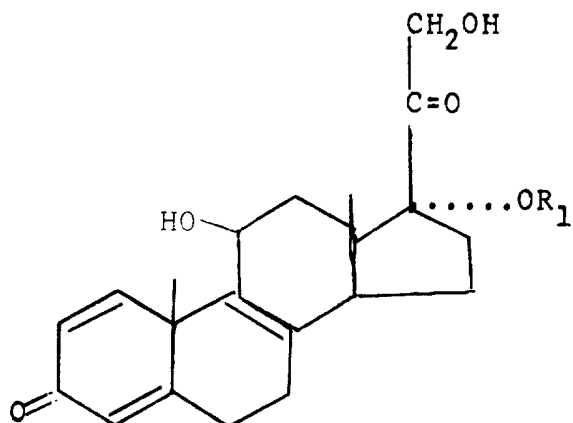
b) kortikoidien valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan I mukaisia, jossa Y merkitsee hydroksiryhmää, pilkotaan hydrolyyttisesti ortoesteri, jonka yleiskaava III on



(III),

jossa Z:lla on edellä mainittu merkitys, R_2 on 1-4 -hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R_3 on asyylioksiryhmää R_1 vastaava hiilivetytähde; tai

c) kortikoidien valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan I mukaisia, jossa Y merkitsee klooriatomia tai asyylioksiryhmää, kortikoidin, jonka yleiskaava Ia on



(Ia),

jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, 21-hydroksiryhmä esteröidään tai vaihdetaan klooriin.

Menetelmämuunnelman a) mukainen keksinnön mukainen menetelmä voidaan suorittaa olosuhteissa, joita on selostettu US-patentissa 3 845 085.

Menetelmämuunnelman b) suorittamiseen soveltuvat esimerkiksi reaktio-olosuhteet, joita on selostettu US-patenttijulkaisussa 3 152 154 ja saksalaisissa hakemusjulkaisuissa 2 340 591 ja 20 55 221.

Menetelmämuunnelman c) mukainen 21-hydroksiryhmän vaihtamisen klooriatomiin voidaan suorittaa olosuhteissa, jotka ovat tunnettuja US-patenttijulkaisun 3 721 686 perusteella.

21-hydroksiryhmän esteröinti tapahtuu myöskin tunnetuin menetelmin, joita on selostettu esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 828 083.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kortikoideilla on, kuten jo on mainittu, paikallisesti aplikoituna voimakas tulehduksia ehkäisevä vaikutus, mutta systeemisesti aplikoituna niiden vaikutus on vain hyvin heikko.

Kortikoidien paikallinen tulehduksia ehkäisevä vaikutus voidaan määrittää tunnetun verisuonisupistuskokeen avulla.

Vapaaehtoisten koehenkilöiden selän ihoon tehdyistä 20:stä päällekkäisestä repäisykohdasta poistetaan marraskesi 2 cm:n levyisellä Tesakalvolla ja näin saadaan aikaan selväpiirteinen verentungos. Riisutun alueen sisäpuolella oleville merkityille 4 cm²:n suuruisille alueille sivellään 50 mg voidevalmisteita. Vaikutusainetta sisältämätön voidealusta toimii nollakokeena.

Käsittlemättömän ihon väriarvo vastaa lukua 100, riisutun ihon lukua 0. Vastaavasti verisuonikonstriktiokohdalla olevan ihon väriarvo arvioidaan luvuilla 0-100.

Seuraavassa taulukossa I esitetään keskiarvot, jotka ovat peräisin tutkimuksista, joita on suoritettu eri koehenkilöillä ja selän eri alueista.

Näissä tutkimuksissa oli vertailuaineena erittäin tehokkaasti vaikuttava 6 α ,9 α -difluori-11 β -hydroksi-16 α -metyyli-21-valeryylioksi-1,4-pregnadieeni-3,20-dioni (= "Difluocortolon-21-valerianat").

Taulukko osoittaa, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on jopa äärimmäisinä laimennuksina erinomainen tulehduksia ehkäisevä vaikutus.

Taulukko I

Verisuonikonstriktiokokeen tuloksia

No.		Konsentr. %:eina	Verisuonikonstriktio	
			4 tunnin kuluttua	8 tunnin kuluttua
I	6 α ,9 α -difluori-11 β -hydroksi-16 α -metyyli-21-valeryylioksi-pregnadieeni-3,20-dioni	0,00001	33 %	36 %
II	17 α -bentsoyylioksi-11 β -hydroksi-21-trimetyyliasetoksi-1,4,8(9)-pregnatrieeni-3,20-dioni	0,00001	30 %	33 %
III	17 α -asetoksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8(9)-pregnatrieeni-3,20-dioni	0,00001	42 %	42 %
IV	21-kloori-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8(9)-pregnatrieeni-3,20-dioni	0,00001	47 %	45 %
V	17 α -bentsoyylioksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8(9)-pregnatrieeni-3,20-dioni	0,00001	52 %	64 %

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden systeeminen vaikutus määritettiin tunnetun tymolyysikokeen avulla seuraavasti:

SPF-rotilta, joiden paino on 70-110 g, poistetaan eetteri-narkoosia käyttäen lisämunuaiset. 6 eläintä muodostaa koeryhmän, joka saa suun kautta aplikoituna kolmena päivänä määrätyn määrän kokeiltavaa ainetta. Eläimet tapetaan neljäntenä päivänä ja määrätään niiden kateenkorvan paino. Kontrollieläimiä käsitellään sa-

malla tavalla, niiden saadessa kuitenkin kokeiltavaa ainetta sisältämätöntä bentsyylibentsoaatti-risiiniöljy-seosta. Saaduista kateenkorvien painoista määritetään tavalliseen tapaan kokeiltavan aineen määrä, jota käytettäessä tymolyysi todetaan 50 %:seksi.

Systeeminen vaikutus määritettiin edelleen apuaine-turvotuskokeen avulla seuraavasti:

SPF-rottien, joiden paino on 130-150 g, oikeaan takakäpälään injektoidaan tulehduspesäkkeen aikaansaamiseksi 0,1 ml 0,5 %:sta *Mycobacterium butyricum*-suspensiota (saatavana amerikkalaiselta Difco-yhtiöltä). Ennen injektointia mitataan rottien käpäliden tilavuudet. Turvotuksen määrän määrittämiseksi käpäliden tilavuudet mitataan uudelleen 24 tunnin kuluttua injektoinnista. Tämän jälkeen rotille annetaan suun kautta eri määriä kokeiltavaa ainetta liuotettuna seokseen, jossa on 29 % bentsyylibentsoaattia ja 71 % risiiniöljyä. 24 tuntia tämän jälkeen käpäliden tilavuudet mitataan uudelleen.

Kontrollieläimiä käsitellään samalla tavalla sillä poikkeuksella, että niihin injektoidaan bentsyylibentsoaatti-risiiniöljy-seosta, jossa ei ole kokeiltavaa ainetta.

Saaduista käpäliden tilavuuksista määritetään tavalliseen tapaan kokeiltavan aineen määrä, joka tarvitaan käpäliden turvotuksen parantamiseksi 50 %:sesti.

Tässäkin kokeessa käytetään vertailuaineena "Difluocortolon-21-valerianat"-valmistetta.

Näissä kokeissa saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 2.

Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on vain vähäisiä systeemisiä sivuvaikutuksia.

Taulukko 2

Tymolyysikokeen ja apuaine-turvotus-kokeen tuloksia

No.	Yhdiste	Tymolyysi ED ₅₀ mg/kg	Apuaine-turvo- tus-koe ED ₅₀ mg/kg
I	6 α ,9 α -difluori-11 β -hydroksi-16 α - metyyli-21-valeryylioksi-1,4-pregna- dieeni-3,20-dioni	0,3	0,3
II	17 α -bentsoyylioksi-11 β -hydroksi-21- trimetyyliasetoksi-1,4,8(9)-pregna- trieeni-3,20-dioni	5,5	10
III	17 α -asetoksi-21-kloori-11 β -hydroksi- 1,4,8(9)-pregnatricieeni-3,20-dioni	3,6	3,6
IV	21-kloori-11 β -hydroksi-17 α -propio- nyylioksi-1,4,8(9)-pregnatricieeni- 3,20-dioni	2,0	2,0
V	17 α -bentsoyylioksi-21-kloori-11 β - hydroksi-1,4,8(9)-pregnatricieeni- 3,20-dioni	1,0	1,0

Uudet yhdisteet soveltuvat galeenisen lääkkeenvalmistustaidon puitteissa tavanomaisten kantaja-aineiden yhteydessä kosketusihotulehdusten, mitä erilaisimpien rohtumien, hermostollisten ihotautien, ihon punakkuuden, palovammojen, häpy- ja peräkutkan, punanäppyläisyyden, ihonpunerruksen, hilsettymän, punajäkälä- ja käsnätaudin ja vastaavien ihosairauksien paikalliseen hoitamiseen.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on selventää keksintöä.

Esimerkki 1

a) Seokseen, jossa on 500 mg bentseenin kanssa kahdesti vakuuimissa kuiviin haihdutettua pyridiinitosylaattia 500 ml:ssa bentseeniä ja 200 ml:ssa dioksaania lisätään 5 g 9-klooriprednisonolia. 130°C:n haudelämpötilassa tislataan pois 50 ml liuotinta ja lisätään 6 ml ortomuurahaishappotrietyyliesteriä. Loput bentseenistä tislataan pois 2,5 tunnin kuluessa ja 2,4 ml:n pyridiini-erän lisäämisen jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuuimissa. 17 α ,21-(1-etoksietylidenidiodoksi)-9-kloori-11 β -hydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dioni eristetään keltaisena öljymäisenä epimeeriseoksena.

b) Näin saadun öljyn liuosta 150 ml:ssa metanolia kiehute-taan 90°C:ssa seoksen kanssa, jossa on 54 ml 0,1-norm. etikkahap-poa ja 6 ml 0,1-moolia natriumasetaatin vesiliuosta. Haihdutetaan kuiviin, lisätään vettä ja uutetaan metyleenikloridin kanssa. Orgaa-niset uutteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin vakuuimissa. Raakasaalis: 9,5 g 17 α -asetoksi-9-kloori-11 β ,21-di-hydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia.

c) Seokseen, jossa on 5 g edellä saatua raakatuotetta 100 ml:ssa pyridiiniä, lisätään tiputtamalla 0°C:ssa 10 ml metaa-nisulfonihappokloridia ja sekoitetaan edelleen tunnin ajan. Jääve-dellä suoritettun saostamisen ja metyleenikloridilla uuttamisen jälkeen orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan Na₂SO₄:lla ja haihdutetaan kuiviin vakuuimissa. Raakasaanto 5,89 g, joka kroma-tografoidaan 580 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksil-la (0-10 % asetonia). Saanto: 2,8 g 17 α -asetoksi-9-kloori-11 β -hydroksi-21-mesyylioksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia. Sulamis-piste 213°C.

d) 2 g 17 α -asetoksi-9-kloori-11 α -hydroksi-21-mesyylioksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia sekoitetaan 80 ml:ssa heksametyyli-fosforihappotriamidia 12 g:n kanssa litiumkloridia 4,5 tuntia 85°C:n lämpöisessä hauteessa. Jäävesi/keittosuola-seoksella saostamisen jälkeen suodatetaan, jäännös pestään vedellä, liuotetaan metylee-nikloridiin ja pestään vielä kerran. Kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuimissa. Raakasaanto 1,5 g, joka kroma-grafioidaan 150 g:lla silikageeliä heksaanietikkaesteri-seoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto 400 mg 17 α -asetoksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrioneeni-3,20-dionia. Sulamispiste 207°C.

Esimerkki 2

a) 5 g raakaa, esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 9-kloori-11 β ,21-dihydroksi-17 Δ -propionyylioksi-1,4-pregnadieeni-3,20-dionia sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa 50 ml:ssa pyridiiniä 6 g:n kanssa tosyylidikloridia. Jäävedellä saostamisen jälkeen uutetaan metyleenikloridilla, uutteen pestään vedellä ja haihdutetaan, natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen, kuiviin vakuuissa. Raakasaalis 6,4 g, joka puhdistetaan 640 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 4,2 g 9-kloori-11 β -hydroksi-17 Δ -propionyylioksi-21-tosyylioksi-1,4-pregnadieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 165-167°C.

b) 2 g 9-kloori-11 β -hydroksi-17 Δ -propionyylioksi-21-tosyylioksi-1,4-pregnadieeni-3,20-dionia sekoitetaan 40 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia 8 g:n kanssa litiumkloridia 6 tuntia 85°C:n hauhdelämpötilassa. Jäävedellä saostamisen jälkeen suodataan, jäännös pestään vedellä ja liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen liuos kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raakasaanto: 1,4 g, joka puhdistetaan 140 grammalla piigeeliä heksaanietikkaesteri-seoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto 500 mg 21-kloori-11 β -hydroksi-17 Δ -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 3

a) 10 g 11 β ,17 Δ ,21-trihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia sekoitetaan 100 ml:ssa pyridiiniä 50 ml:n kanssa voihappoanhydridiä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisätään jäävettä, suodataan ja pesty jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaanisen liuoksen pesun ja kuivauksen jälkeen se haihdutetaan kuiviin. Raakasaanto: 12,1 g, joka kiteytetään uudelleen asetoni/heksaani-seoksesta ja saadaan 8,9 g 21-butyryylioksi-11 β ,17 Δ -dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

b) Suspensioon, jossa on 3 g kupari(I)-jodidia 60 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, tiputetaan 0°C:ssa argonin suojaamana 12,5 ml 5 %:sta metyylilitiumin eetteriliuosta. Keltainen seos jäädytetään -30°C:seen ja siihen lisätään liuos, jossa on 2,8 g 21-butyryylioksi-11 β ,17 Δ -dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Tässä lämpötilassa sekoitetaan 3-4 tunnin ajan ja ylimääräinen reagenssi hävitetään ammoniumkloridin

vesiliuoksella. Metyleenikloridilla suoritettua uuttamisen jälkeen orgaaninen liuos pestään, kuivataan Na_2SO_4 :lla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raakasaanto: 2,5 g 17 α -butyryylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

c) 2,5 g raakaa 17 α -butyryylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8(9)-pregnatrieeni-3,20-dionia sekoitetaan 25 ml:ssa pyridiiniä 3 g:n kanssa tosyylidikloridia yön ajan huoneen lämpötilassa. Jäävedellä saostamisen jälkeen uutetaan metyleenikloridilla, uutteen pestään vedellä ja natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raakasaanto: 2,3 g, joka puhdistetaan 250 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 1,5 g 17 α -butyryylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

d) 1,5 g 17 α -butyryylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia sekoitetaan 30 ml:ssa heksametyyli-fosforihappotriamidia 5 g:n kanssa litiumkloridia 4 tuntia 70°C:n hauhdelämpötilassa. Lisätään jääveteen, suodatetaan erilleen ja pesty jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Orgaaninen liuos pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raakasaanto: 1,3 g, joka puhdistetaan 140 g:lla silikageeliä heksaani-etikkaesteri-seoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto: 720 mg 17 α -butyryylioksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 4

a) 10 g 11 β ,17 α ,21-trihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti n-valeriaanahappo-anhydridin kanssa 11 β ,17 α -dihydroksi-21-valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dioniksi. Raakasaalis: 11,5 g, joka kiteytetään uudelleen asetoni/heksaani-seoksesta. Saanto: 8,2 g.

b) 5 g 11 β ,17 α -dihydroksi-21-valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3b) mukaisesti litiumdimetyyli-kupraatin kanssa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dioniksi. Raakasaanto: 3,5 g.

c) 3,5 g edellä saatua raakatuotetta annetaan reagoida esimerkin 3c) mukaisesti 11 β -hydroksi-17 α -valeryylioksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dioniksi. Raakasaalis: 3,2 g, joka kromatografioidaan 360 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 1,9 g 11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-17 α -valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

d) 1,9 g edellä saatua tosylaattia muutetaan esimerkin 3d) mukaisesti litiumkloridin kanssa vastaavaksi 21-klooriyhdisteeksi. Raakasaalis: 1,8 g, joka puhdistetaan 200 g:lla silikageeliä heksaani-etikkaesteriseoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto: 1,1 g 21-kloori-11 β -hydroksi-17 α -valeryylioksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia.

Esimerkki 5

a) 12 g 11 β ,17 α ,21-trihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 3 mukaisesti kapronihappoanhydridin kanssa. Saadaan eristetyksi 14,1 g 21-heksanoyylioksi-11 β ,17 α -dihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia, joka kiteytetään uudelleen asetonihexaani-seoksesta. Saanto: 11 g.

b) 8 g 21-heksanoyylioksi-11 β ,17 α -dihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia muutetaan esimerkin 3b) mukaisesti litiumdimetyyli-kupraatin kanssa 17 α -heksanoyylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dioniksi. Raakasaalis: 6,5 g.

c) 6,5 g edellä saatua raakatuotetta annetaan reagoida esimerkin 3c) mukaisesti 17 α -heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dioniksi. Raakasaalis: 5,9 g, joka kromatografoidaan 600 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoniseoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 3,9 g 17 α -heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia.

d) 3,9 g edellä saatua tosylaattia annetaan reagoida esimerkin 3d) mukaisesti litiumkloridin kanssa. Raakasaalis: 3,2 g, joka puhdistetaan 250 g:lla silikageeliä heksaani-etikkaesteriseoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto: 2,3 g 21-kloori-17 α -heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia.

Esimerkki 6

a) 12,9 g 11 β ,17 α ,21-trihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia sekoitetaan 240 ml:ssa pyridiiniä 18,5 g:n kanssa sykloheksaanikarboksyylihappoa ja 12,3 g:n kanssa N,N'-disykloheksyylikarbodiimidiä 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Jäävedellä saostamisen ja tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen tuote puhdistetaan 1,8 kg:lla piigeeliä metyleenikloridi-asetoniseoksilla (0-10 % asetonia). Saadaan 8,2 g 21-sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β ,17 α -dihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia.

b) 7 g 21-sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β ,17 α -dihydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia muutetaan esimerkin 3b) mukaisesti litiumdimetyyli-kupraatin kanssa 17 α -sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β ,21-

dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dioniksi. Raakasaalis: 5,5 g.

c) 5,5 gramman edellä saatua raakatuotetta annetaan reagoida esimerkin 3c) mukaisesti 17 α -sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dioniksi. Raakasaalis 4,8 g, joka kromatografoidaan 500 grammalla silikageeliä metyleenikloridi-asetoniseoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 2,8 g 17 α -sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

d) 2,8 g edellä saatua tosulaattia annetaan reagoida esimerkin 3d) mukaisesti litiumkloridin kanssa. Raakasaalis: 2,3 g, joka puhdistetaan 250 g:lla piigeeliä heksaani-etikkaesteri-seoksilla (0-50 % etikkaesteriä). Saanto: 1,2 g 21-kloori-17 α -sykloheksyylikarbonyylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 7

a) 17 α -bentsoyylioksi-9 α -kloori-11 β ,21-dihydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionin valmistus tapahtuu käyttämällä ortobentsoehap-potrietyyliesteriä esimerkin 1a-b) mukaisesti.

b) 7 g raakaa 17 α -bentsoyylioksi-9 α -kloori-11 β ,21-dihydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia annetaan reagoida 70 ml:ssa pyridiiniä 8 g:n kanssa tosyylidikloridia esimerkin 2a) mukaisesti. Raakasaalis: 8,9 g, joka puhdistetaan 900 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-15 % asetonia). Saanto: 5,1 g 17 α -bentsoyylioksi-9 α -kloori-11 β -hydroksi-21-tosyylioksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia.

c) 4 g edellä saatua tosyylaattia annetaan reagoida esimerkin 2b) mukaisesti litiumkloridin kanssa. Raakasaanto 3,1 g, joka kromatografoidaan 350 g:lla silikageeliä heksaani-etikkaesteri-seoksella (0-50 % etikkaesteriä). Saanto: 2,4 g 17 α -bentsoyylioksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 196°C (hajoten).

Esimerkki 8

0°C:seen jäädytettyyn seokseen, jossa on 6,11 ml pyridiiniä ja 67,5 ml metyleenikloridia, lisätään annoksittain 3,34 g kromitrioksidia. Sekoitetaan 15 minuuttia huoneen lämpötilassa ja jäädytetään uudelleen 0°C:seen. Tähän liuokseen tiputetaan 2,6 g raakaa 17 α -bentsoyylioksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia liuotettuna 56 ml:aan metyleenikloridia ja

sekoitetaan edelleen 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen suodatetaan, jäännöstä käsitellään useaan kertaan metyleenikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä. Natriumsulfaattilla kuivaamisen jälkeen liuos haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Raakasaanto: 3,9 g, joka kromatografoidaan 300 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-10 % asetonia). Saanto: 1,13 g 17 α -bentsoyylioksi-21-kloori-1,4,8-pregnatrieeni-3,11,20-trionia. Sulamispiste 213°C.

Esimerkki 9

1,4 g 21-kloori-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia hapetetaan esimerkin 8 mukaisesti. Tavanomaisen jatkokäsittelyn ja kromatografioinnin jälkeen saadaan eristetyksi 1,26 g 21-kloori-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,11,20-trionia.

Esimerkki 10

1,1 g 17 α -butyryylioksi-21-kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia hapetetaan esimerkin 8 mukaisesti. Saadaan 8,5 g 17 α -butyryylioksi-21-kloori-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 11

a) 2,5 g 17 α -bentsoyylioksi-~~9~~-kloori-11 β , 21-dihydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia sekoitetaan 50 ml:ssa HMPT:tä 2,5 g:n kanssa litiumkloridia 3 tuntia hauteen lämpötilan ollessa 80°C. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan eristetyksi raakatuotteena 2,2 g 17 α -bentsoyylioksi-11 β , 21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

b) Seokseen, jossa on 2,2 g edellä saatua raakatuotetta 44 ml:ssa pyridiiniä, lisätään annoksittain 0°C:ssa 4,4 ml metaanisulfonihappokloridia ja sekoittamista jatketaan sen jälkeen 10 minuuttia tässä lämpötilassa. Saostamalla jäävedellä ja suorittamalla tavanomainen jatkokäsittely saadaan 2,2 g raakatuotetta, joka puhdistetaan 250 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-15 % asetonia). Saanto 1,3 g 17 α -bentsoyylioksi-11 β -hydroksi-21-mesyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia vaahtomaisena tuotteena.

c) Seosta, jossa on 1,2 g edellä saatua mesylaattia 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan 3,8 g:n kanssa kaliumvetyfluoridia

72 tuntia typen suojaamana hauteen lämpötilan ollessa 110°C. Saostamalla jäävedellä ja suorittamalla tavanomainen jatkokäsittely saadaan 1,8 g öljyä, joka puhdistetaan 135 grammalla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-8 % asetonia). Saanto: 214 g 17 α -bentsoyylioksi-21-fluori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 12

a) 10 g 11 β ,17 α -21-trihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 1 mukaisesti ortoetikkahappotrietyyliesterin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoidaan 18,5 grammaksi 17 α -asetoksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

b) Seosta, jossa on 1 g raakaa 17 α -asetoksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia 6 ml:ssa pyridiiniä, sekoitetaan 3 ml:n kanssa asetanhydridiä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan eristetyksi 0,9 g raakatuotetta, joka puhdistetaan 100 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 420 mg 17 α ,21-diasetoksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 220°C.

Esimerkki 13

Seosta, jossa on 2,5 g raakaa 17 α -asetoksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia 25 ml:ssa pyridiiniä ja 12 ml n-valeriaanahappoanhydridiä, sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan 500 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 1,1 g 17 α -asetoksi-11 β -hydroksi-21-valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 14

2,1 g raakaa 17 α -asetoksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 16 mukaisesti 25 ml:ssa pyridiiniä 12 ml:n kanssa trimetyyliasetanhydridiä. Raakatuote puhdistetaan 400 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saadaan eristetyksi 850 mg 17 α -asetoksi-11 β -hydroksi-21-trimetyyliasetoksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 15

20 g 11 β ,17 α ,21-trihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 15 mukaisesti ortopropionihappotrietyyliesterin kanssa ja sen jälkeen hydrolysoidaan. 5 g raakatuotetta puhdistetaan 600 g:lla silikageeliä heksaani-etikkaesteri-seoksilla (0-100 % etikkaesteriä). Saanto: 2,1 g 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 216°C.

Esimerkki 16

1,2 g puhdistettua 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia sekoitetaan 10 ml:n kanssa muura-haishappoa 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jäävedellä saostamisen jälkeen suodatetaan, jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja liuos pestään natriumvetykarbonaatilla ja vedellä neutraaliksi. Kuivauksen jälkeen haihdutetaan kuiviin ja saadaan eristetyksi 415 mg 21-formyylioksi-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 17

700 mg raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 15 mukaisesti asetanhydridin kanssa. Saadaan eristetyksi 700 mg raakatuotetta, joka puhdistetaan 800 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 385 mg 21-asetoksi-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 213°C.

Esimerkki 18

1,5 g raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida 9 ml:ssa pyridiiniä 5 ml:n kanssa propionihappoanhydridiä tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan raakasaantoa

1,4 g, joka kromatografoidaan 160 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saadaan eristetyksi 620 mg 11 β -hydroksi-17 α ,21-dipropionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 191°C.

Esimerkki 19

1,1 grammaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia sekoitetaan 12 ml:ssa pyridiiniä 6 ml:n kanssa voihappoanhydridiä yön ajan huoneen lämpötilassa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saatu raakatuote puhdistetaan 120 g:lla piigeeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 510 mg 21-butyryylioksi-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 163°C.

Esimerkki 20

1,3 g 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 16 mukaisesti 15 ml:ssa pyridiiniä 8 ml:n kanssa n-valeriaanahappoanhydridiä. Raakatuote, 2,5 g, puhdistetaan 200 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saadaan eristetyksi 535 mg 11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-21-valeryylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 147°C.

Esimerkki 21

1,6 g 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia sekoitetaan 30 ml:ssa pyridiiniä 15 ml:n kanssa kapronihappoanhydridiä 1,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jäävedellä saostamisen ja tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan eristetyksi 3,1 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan 300 g:lla piigeeliä metyleenikloridi/asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 1,23 g 21-heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 162°C.

Esimerkki 22

1,5 g raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia sekoitetaan 15 ml:ssa pyridiiniä ja 10 ml:ssa heptaanihappoanhydridiä yön ajan huoneen lämpötilassa. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen ylimääräinen heptaanihappo poistetaan vesihöyrytislauusta käyttäen. Raakatuote kromatografoidaan 300 g:lla piigeeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saadaan eristetyksi 680 mg 21-heptanoyylioksi-11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatricieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 23

1,9 g raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -propionyylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 17 mukaisesti trimetyyliasetanhydridin kanssa. Raakatuote kromatografoidaan 400 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 620 mg 11 β -hydroksi-17 α -propionyylioksi-21-trimetyyliasetoksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 24

1,4 g raakaa 17 α -butyryylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 15 mukaisesti asetanhydridin kanssa. Raakatuote kromatografoidaan 250 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia) ja saadaan 785 mg 21-asetoksi-17 α -butyryylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 25

1,2 g 17 α -butyryylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 26 mukaisesti trimetyyliasetanhydridin kanssa. Puhdistus suoritetaan 200 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 345 mg 17 α -butyryylioksi-11 β -hydroksi-21-trimetyyliasetoksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 26

900 mg 17 α -butyryylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 24 mukaisesti kapronihappoanhydridin kanssa. Raakatuote kromatografoidaan 150 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia) ja saadaan eristetyksi 410 mg 17 α -butyryylioksi-21-heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 27

1,1 g raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 α -valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 21 mukaisesti propionihappoanhydridin kanssa ja raakatuote puhdistetaan 160 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 562 mg 11 β -hydroksi-21-propionyylioksi-17 α -valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 28

1 g raakaa 11 β ,21-dihydroksi-17 Δ -valeryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 23 mukaisesti n-valeriaanahappoanhydridin kanssa. Raakatuote puhdistetaan 160 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0,12 % asetonia). Saadaan 490 mg 11 β -hydroksi-17 Δ ,21-divaleryylioksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

Esimerkki 29

4 g 17 Δ -bentsoyylioksi-9 Δ -kloori-11 β ,21-dihydroksi-1,4-pregnadieni-3,20-dionia sekoitetaan 80 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia 3,5 tuntia 80°C:ssa 4 gramman kanssa litiumkloridia. Jäävedellä saostamisen ja tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan 3,2 g raakatuotetta, josta kromatografoidaan 2,2 g 250 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-20 % asetonia). Saanto: 630 mg 17 Δ -bentsoyylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 198°C (hajoten).

Esimerkki 30

1 g raakaa 17 Δ -bentsoyylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia asetyloidaan esimerkin 15 mukaisesti ja raakatuote puhdistetaan 120 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 672 mg 21-asetoksi-17 Δ -bentsoyylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 215°C (hajoten).

Esimerkki 31

1,2 g raakaa 17 Δ -bentsoyylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 17 mukaisesti trimetyyliasetanhydridin kanssa. Raakatuote puhdistetaan 160 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 743 mg 17 Δ -bentsoyylioksi-11 β -hydroksi-21-trimetyyliasetoksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia. Sulamispiste 135°C.

Esimerkki 32

1,3 g 17 Δ -bentsoyylioksi-11 β ,21-dihydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia annetaan reagoida esimerkin 24 mukaisesti kapronihappoanhydridin kanssa. Raakatuote kromatografoidaan 120 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saadaan eristetyksi 790 mg 17 Δ -bentsoyylioksi-21-heksanoyylioksi-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatrieeni-3,20-dionia.

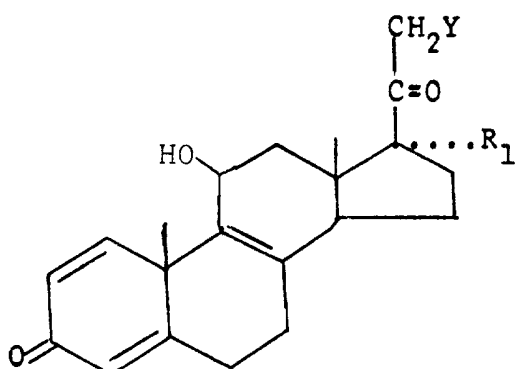
Esimerkki 33

1) 10 g 17 α -bentsoyylioksi-9 α -kloori-11 β ,21-dihydroksi-1,4-pregnadieeni-3,20-dionia sekoitetaan 150 ml:ssa pyridiiniä 144 tuntia huoneen lämpötilassa 14,2 g:n kanssa β -bentsoyylipropionihappoa ja 6,85 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen raakatuote puhdistetaan 2,3 kg:lla piigee-liä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-20 % asetonia). Saanto: 3,7 g 17 α -bentsoyylioksi-21-(2-bentsoyylipropionylioksi)-9 α -kloori-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia. Sulamispiste 199°C.

b) 3,7 g edellä mainittua yhdistettä sekoitetaan 74 ml:ssa heksametyylifosforihappotriamidia 6,5 tuntia 80°C:ssa 3,7 g:n kanssa litiumkloridia. Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saadaan eristetyksi 3,2 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan 300 g:lla silikageeliä metyleenikloridi-asetoni-seoksilla (0-12 % asetonia). Saanto: 831 mg 17 α -bentsoyylioksi-21-(2-bentsoyylipropionylioksi)-11 β -hydroksi-1,4,8-pregnatriceni-3,20-dionia. Sulamispiste 203,5°C.

Patenttivaatimus:

Menetelmä tulehdusta ehkäisevien kaavan

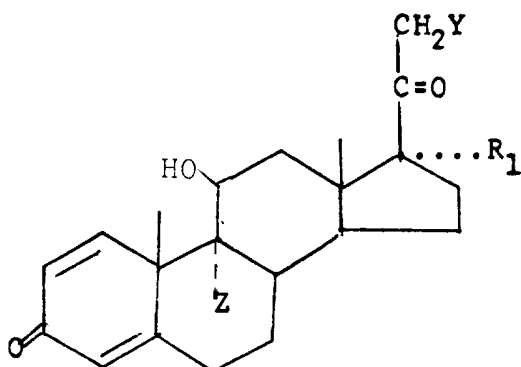


(I)

mukaisten kortikoidien valmistamiseksi, jossa kaavassa

Y on klooriatomi, hydroksyyli- tai asyyli-oksiryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia ja R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä alkanoyylioksiryhmä tai bentsoyylioksiryhmä, tunnetaan siitä, että

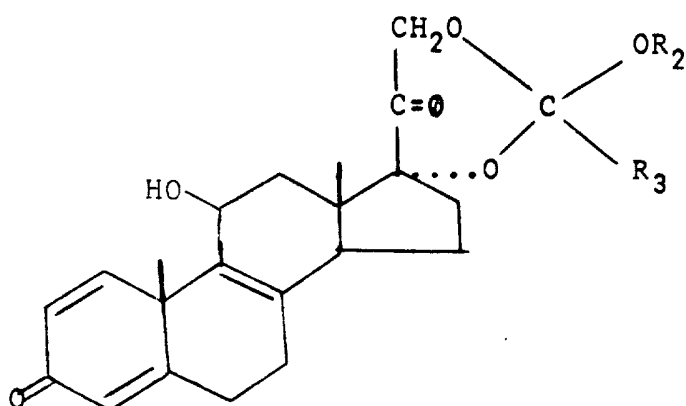
a) kortikoidista, jonka yleiskaava II on



(II)

jossa Y:llä ja R_1 :llä on edellä mainittu merkitys ja Z on kloori- tai bromiatomi, lohkaistaan halogeenivetyä, tai

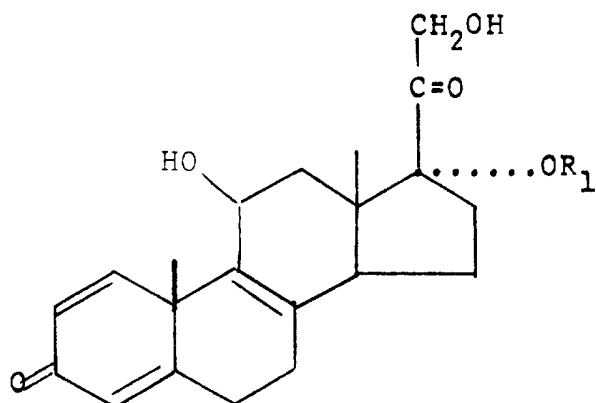
b) kortikoidien valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan I mukaisia, jossa Y merkitsee hydroksiryhmää, pilkotaan hydrolyytisesti ortoesteri, jonka yleiskaava III on



(III)

jossa Z:lla on edellä mainittu merkitys, R_2 on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R_3 on alkanoyylioksiyryhmää R_1 vastaava hiilivetytähde, tai

c) kortikoidien valmistamiseksi, jotka ovat yleiskaavan 1 mukaisia, jossa Y merkitsee klooriatomia tai asyylioksiyryhmää, kortikoidin, jonka yleiskaava 1a on

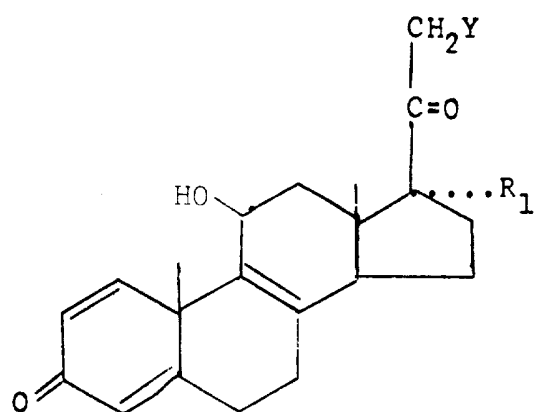


(Ia),

jossa R_1 :llä on edellä mainittu merkitys, 21-hydroksiryhmä esteröidään tai vaihdetaan klooriin.

Patentkrav:

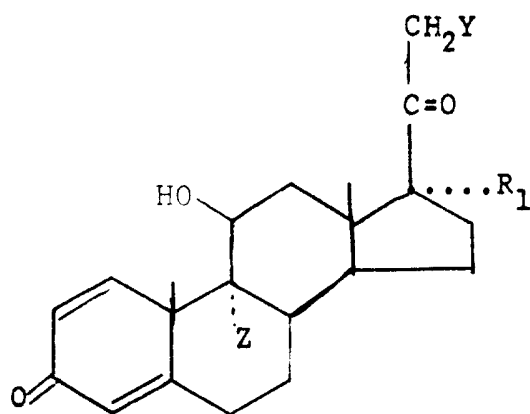
Förfarande för framställning av antiinflammatoriska kortikoider med formeln



(I),

vari Y är en kloratom, hydroxylgrupp eller en acyloxygrupp med 1-10 kolatomer och R_1 är en alkanoyloxygrupp med 1-10 kolatomer eller en bensoyloxygrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

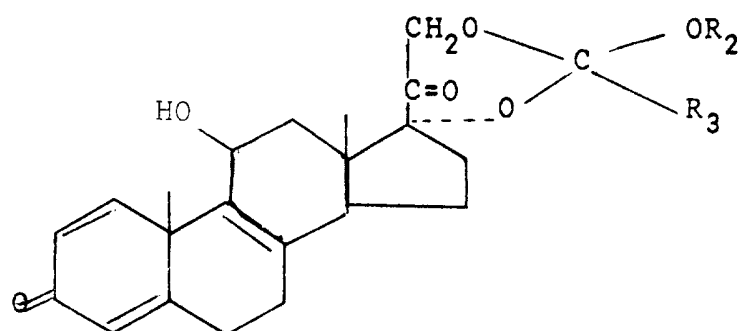
a) ur en kortikoid med den allmänna formeln II



(II),

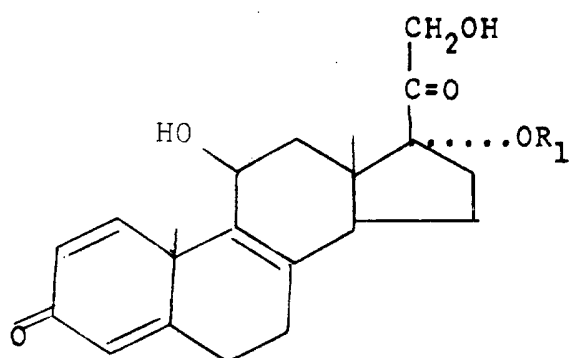
vari Y och R_1 har ovannämnda betydelse och Z är en klor- eller brom atom, avspjälkar halogenväte, eller

b) för framställning av kortikoider med den allmänna formeln I med Y i betydelsen en hydroxygrupp hydrolytiskt spjälker en orto-ester med den allmänna formeln III



vari Z har ovannämnda betydelse, R_2 är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och R_3 betecknar kolväteresten av alkanoyloxigruppen R_1 , eller

c) för framställning av kortikoider med den allmänna formeln I med Y i betydelsen en kloratom eller en acyloxigrupp, förestrar 21-hydroxigruppen i en kortikoid med den allmänna formeln Ia



vari R_1 har ovannämnda betydelse, eller utbyter den mot klor.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-