(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 165837 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3021/81

(51) Int.Cl.5 C 07 J 3/00
C 07 J 31/00

(22) Indleveringsdag: 08 jul 1981

(41) Alm. tilgængelig: 11 jan 1982

(44) Fremlagt: 25 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jul 1980 US 168453 21 maj 1981 US 265785

(71) Ansøger: Nicholas Stephen *Bodor; 7211 SW 97th Lane; Gainesville; Florida 32608, US

(72) Opfinder: SAMME

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af lokalt anti-inflammatorisk aktive 17alfa-carbonat-androst-4-en-3-on-17beta-carboxylsyreestere, der in vivo nedbrydes til ikke toksiske metabolitter

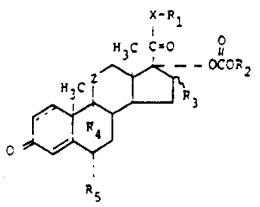
(56) Fremdragne publikationer

DK fremlskrift nr. 132894, 136074

(57) Sammendrag:

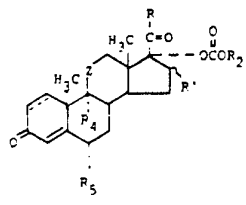
3021-81

Stercider med formlen (I):



hvor R_1 er eventuelt substitueret alkyl, $-CH_2COOR_6$, hvor R_6 er eventuelt substitueret alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkenyl, phenyl eller benzyl, eller R_1 er $-CH_2CONR_7R_8$, hvor R_7 og R_8 er H, alkyl, cycloalkyl, phenyl eller benzyl, eller $-NR_7R_8$ er resten af en mættet monocyclisk sekundær amin, eller R_1 er eventuelt substitueret phenyl eller benzyl eller er $-CH-Y-$(lavere alkyl), R_9

hvor Y er -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller -O-, og R_9 er H, alkyl eller phenyl, eller R_9 er kombineret således med den til Y nabostillede alkylengruppe, at R_1 er et cyclisk system af typen $-CH(\text{alkylen})-Y-$, eller R_1 er $-CH(R_{10})-OCR_6$, hvor R_{10} er H, alkyl, phenyl eller halogenphenyl, R_2 er eventuelt substitueret alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkenyl, phenyl eller benzyl, R_3 er H, α- eller β-OH, α- eller β-CH_3, $=CH_2$ eller α- eller β-$OCOR_2$, R_4 er H, F eller Cl, R_5 er H, F, Cl eller CH_3, X er -O- eller -S-, Z er carbonyl eller β-hydroxymethylen, og den stiplede linie i ring A angiver, at 1,2-bindingen er mættet eller umættet, eller kvaternære ammoniumsalte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder, såsom ud fra mellemproduktforbindelser med formlen:



hvor R er OH, Cl, OM, hvor M er alkalimetal, jordalkalimetal/2, Tl, NH_4 eller OR_1, og R' er H, α- eller β-methyl, $=CH_2$, α- eller β-$OCOR_2$ eller α- eller β-OCOCl.

Forbindelserne (I) og deres salte er blødе stercider med anti-inflammatorisk aktivitet.

DK 165837 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte bløde 17α-carbonat-androst-4-en-3-on-17β-carboxylsyreestere med den i krav 1 anførte formel (I), som har antiinflammatorisk aktivitet.

Rigtige forudsigelser på rationel basis af forbindelsers biologiske aktivitet, der kan føre til hidtil ukendte lægemidler, er lægemiddelplanlæggeres hovedopgave. Dette sker sædvanligvis ved at betragte et kendt bioaktivt molekyle som basis for strukturelle modifikationer, enten ved at ændre grupper eller biofunktionelle dele eller ved at ændre molekylets fysisk-kemiske egenskaber som helhed. Hovedopgaven har således været at planlægge, syntetisere og undersøge hidtil ukendte forbindelser, der strukturelt er analoge med det bioaktive basis-molekyle, men har forbedrede terapeutiske og/eller farmakokinetiske egenskaber. Selvom "sårbare" dele er blevet identificeret som dem, hvis rolle er bioinaktivering eller metabolisk eliminering af lægemidlet, efter at det har udøvet sin funktion, har man ved lægemiddelplanlægningsprocessen ikke eller kun i ringe grad rettet opmærksomheden mod rationel planlægning af lægemidlernes metaboliske fjernelse. Sådan har forholdene været til trods for, at toxiciteten af en række bioaktive molekyler skyldes deres forøgede eliminerings-halveringstid, stabilitet eller andre faktorer, der er indført under planlægningen med at forøge deres aktivitet. Lægemidler og navnlig deres metaboliske processer bidrager til de forskellige toxiske processer ved dannelse af aktive metaboliter. Fænomenet med metabolisk aktivering til reaktive mellemprodukter, der på covalent måde binder til væv-makromolekyler, er det indledende trin ved cellebeskadigelse. Det er også klart, at de mest toxiske metaboliter ikke vil overleve tilstrække-

ligt længe til at blive udskilt og identificeret. Undersøgelser af de stabile metaboliter kan derfor give misvisende information.

For at forebygge og/eller begrænse toxicitetsproblemer, der er forbundet med lægemidler, skal lægemidlernes metaboliske fjernelse naturligvis tages i betragtning på et tidligt trin af lægemiddelplanlægningsprocessen. Dette gælder navnlig, fordi legemet kan angribe og kemisk ændre helt stabile strukturer, og fordi selvom et lægemiddel for 95%'s vedkommende udskilles uændret, kan den resterende lille del, og vil meget sandsynligt, forårsage toxicitet.

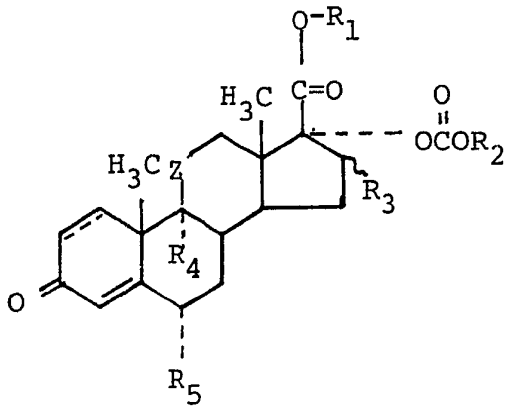
"Bløde lægemidler" kan defineres som biologisk aktive kemiske forbindelser (lægemidler), der strukturelt kan ligne kendte aktive lægemidler (bløde analoge) eller kan være helt nye strukturtyper, men som alle karakteriseres ved en forudsigelig in vivo-nedbrydning (metabolisme) til ikke-toxiske dele, efter at de har udøvet deres terapeutiske funktion. Den metaboliske fjernelse af de bløde lægemidler finder sted med kontrollerbar hastighed på forudsigelig måde.

Den foreliggende opfinder har fundet fem hovedklasser for bløde lægemidler. En af de mest anvendelige klasser er betegnet den "inaktive metabolit"-metode, der med fordel kan anvendes til planlægning af særligt værdifulde "bløde lægemidler". Denne metode starter med en kendt inaktiv metabolit fra et lægemiddel eller en lægemiddelklasse efterfulgt af modificering af metaboliten, således at den strukturelt (isosterisk og/eller isoelektronisk) ligner det aktive lægemiddel (dvs. aktivering), og planlægning af metabolismen for de aktiverede arter, der efter opnåelse af den ønskede terapeutiske funktion skal føre til den indledende inaktive metabolit uden dannelse af toxiske mellemprodukter (dvs. forudsigelig metabolisme). Den "inaktive metabolit"-metode gør det endvidere muligt at styre metabolisme-hastigheden og farmakokinetiske egenskaber ved molekylær manipulation i aktiveringstrinnet. Hvis der ikke kendes nogen anvendelig inaktiv

metabolit, er det muligt at konstruere en sådan ved indføring af transportgrupper i ikke-kritiske strukturdele.

Nævnte "inaktiv metabolit"-metode er nu anvendt til naturlige og syntetiske glucocorticosteroider, og der er konstrueret de omhandlede bløde steroide anti-inflammatoriske midler begyndende med de kendte inaktive naturlige metaboliter fra glucocorticosteroiderne. I tilfælde af for eksempel hydrocortison har således en af dets væsentlige inaktive metaboliter, nemlig cortiensyre, dvs. 11β, 17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, været anvendt som udgangspunkt og er aktiveret ved indføring af egnede ikke-toxiske 17α- og 17β-substituenter, hvilke aktiverede derivater, efter udøvelse af deres terapeutiske funktion, vil spaltes <u>in vivo</u> til den inaktive start-metabolit og andre ikke-toxiske dele.

I overensstemmelse med det ovenfor anførte tilvejebringer den foreliggende opfindelse en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte bløde 17α-carbonat-androst-4-en-3-on-17β-carboxylsyreestere med lokal anti-inflammatorisk aktivitet, hvilke steroider har den strukturelle formel:



(I)

hvor:

R_1 er C_1-C_6-alkyl eventuelt substitueret med et eller flere halogenatomer, eller $-CH_2COO(C_1-C_6\text{-alkyl})$, eller R_1 er $-CH_2-Y-(C_1-C_6\text{-alkyl}$, hvor Y er -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller -O-, eller R_1 er

$-CH_2-OC(=O)(C_1-C_6\text{-alkyl})$,

R_2 er C_1-C_6-alkyl, der eventuelt er substitueret med

et eller flere halogenatomer, C_3-C_8-cycloalkyl, eller benzyl,

R_3 er hydrogen, α-methyl, β-methyl, eller α- eller β-$OCOR_2$, hvor R_2 er som ovenfor defineret,

R_4 er hydrogen, fluor eller chlor,

R_5 er hydrogen, fluor eller chlor,

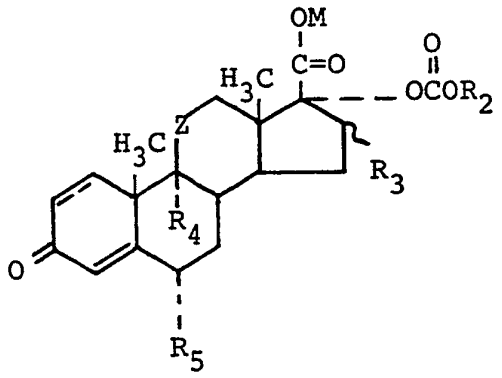
Z er carbonyl eller β-hydroxymethylen, og

den stiplede linie i ring A angiver, at 1,2-bindingen er mættet eller umættet,

eller kvaternære ammoniumsalte af forbindelser med formlen (I), hvor mindst den ene af R_1 og R_2 er en halogensubstitueret alkylgruppe,

hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved at

a) en forbindelse med formlen:



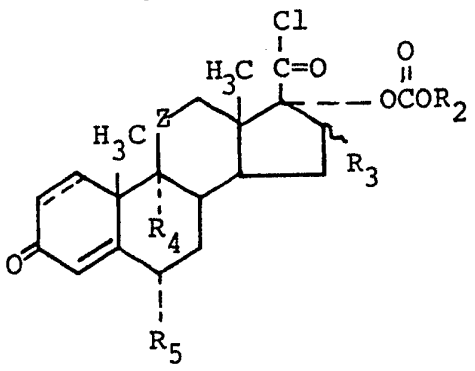
IV

hvor R_2, R_3, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, og M er et alkalimetal, jordalkalimetal/2, thallium eller NH_4, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_1W$$

hvor R_1 er som defineret for formlen I, og W er halogen, eller

b) en forbindelse med formlen:



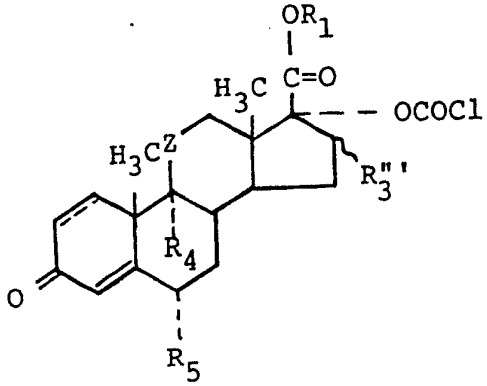
VIII

hvor R_2, R_3, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_1OM'$$

hvor R_1 er som defineret ovenfor, og M' er hydrogen eller M, hvor M er som defineret ovenfor, eller

c) en forbindelse med formlen:



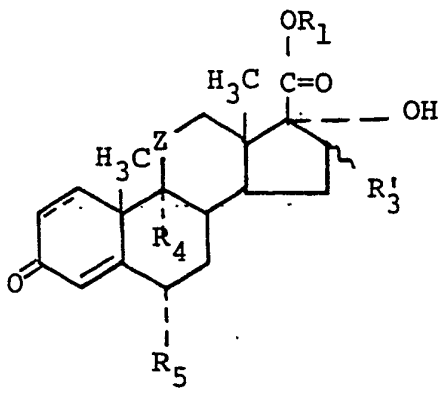
VII

hvor R_1, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret som ovenfor, og R_3''' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OCOCl eller β-OCOCl, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_2OM'$$

hvor R_2 og M' er som defineret ovenfor, eller

d) en forbindelse med formlen:



VI

hvor R_1, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, og R_3' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OH eller β-OH, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_2OCOX' \text{ eller } R_2O\overset{\overset{O}{\|}}{C}OR_2$$

hvor R_2 er som defineret ovenfor, og X' er chlor eller brom, eller

e) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonylholdig gruppe, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en thio- eller sulfinylholdig gruppe, oxideres på i og for sig kendt måde, eller

f) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor Z er β-hydroxymethylen, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor Z er carbonyl, reduceres med et kemisk reduktionsmiddel eller mikrobiologisk, eller

g) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor Z er carbonyl, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor Z er β-hydroxymethylen, oxideres på i og for sig kendt måde,

og at der, om ønsket foretages én eller flere af følgende bireaktioner:

(i) oxidation på i og for sig kendt måde, fortrinsvis med m-chlorperoxybenzoesyre, af en ved fremgangsmåde a), b), c) eller d) vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en thio- eller sulfinylholdig gruppe, til den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonylholdig gruppe,

(ii) halogenudveksling i en vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 og/eller R_2 er halogensubstitueret, til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med formlen I indeholdende en anden halogensubstituent, og

(iii) omsætning af en vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 og/eller R_2 er en halogensubstitueret alkylgruppe, med en tertiær amin eller en umættet amin til dannelse af det tilsvarende kvaternære ammoniumsalt.

De bløde steroider med formlen (I) og kvaternære ammoniumsalte af forbindelser med formlen (I), hvor R_1 og/eller R_2 er en halogensubstitueret alkylgruppe er meget virksomme lokale anti-inflammatoriske midler, Som følge af, at deres lette in vivo-nedbrydning kun fører til den inaktive steroide metabolit, har de omhandlede forbindelser imidlertid langt mindre systemisk aktivitet end de kendte glucocorticosteroider, fra hvis inaktive metaboliter de er afledt. Mange af de omhandlede forbindelser er fuldstændig fri for systemisk aktivitet.

Fra de danske fremlæggelsesskrifter nr. 132894 og nr. 136074 kendes nært beslægtede 3-oxo-17-α-acyloxy-androst-4-en-17β-carboxylsyreestere med lokal antiinflammatorisk aktivitet. Disse forbindelser, der altså adskiller sig fra forbindelserne omhandlet af den foreliggende opfindelse ved at have en 17-α-acyloxygruppe i stedet for en 17-α-cycloalkoxycarbonyloxy, 17-α-benzyloxycarbonyloxy- eller 17-α-alkoxycarbonyloxygruppe, har imidlertid væsentlige bivirkninger i form af væsentlig stærkere systemisk virkning end forbindelserne omhandlet af opfindelsen. Samtidig har man for repræsentative forbindelser omhandlet af opfindelsen fundet stærkere terapeutiske index TED_{40} end for disse kendte forbindelser.

Minimal, eller ikke-forekommende, systemisk aktivitet betyder, at de omhandlede forbindelser kan anvendes ved lokal (f.eks. topisk) behandling af inflammatoriske tilstande uden de alvorlige systemiske bivirkninger, der følger med anvendelsen af de kendte

glucocorticosteroider.

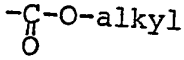
Hvad angår de forskellige grupper omfattet af de almene angivelser anvendt her og i hele den foreliggende beskrivelse gælder følgende definitioner og forklaringer:

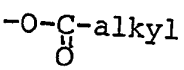
Alkyl-grupper kan være ligekædede eller forgrenede grupper indeholdende ovennævnte antal carbonatomer. Ligeledes kan alkyldelene i alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkoxycarbonyl-, alkanoyloxy- og halogenalkylgrupper hver være ligekædede eller forgrenede. Angivelsen "lavere" anvendt i forbindelse med en hvilken som helst af disse grupper eller i forbindelse med "alkyl" skal angive, at hver alkyldel deri kan indeholde 1-6 carbonatomer.

Specifikke eksempler på alkylgrupper omfattet af formlen (I), hvad enten der er tale om specifikke betydninger for R_1 eller R_2 eller om en del af en gruppe R_1, R_2 eller R_3, omfatter methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl og hexyl, og deres forgrenede isomere.

Alkoxy-, alkylthio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, alkoxycarbonyl- og alkanoyloxygrupper er af typen:

-O-alkyl
-S-alkyl
-SO-alkyl
$-SO_2$-alkyl





hvor alkyl er som ovenfor defineret.

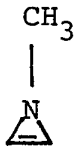
Hvad angår forbindelserne med formlen (I) identificeret ovenfor er angivelsen "C_1-C_6-alkyl" anvendt i betydningen en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, n-pentyl, n-hexyl og lignende. Endvidere er angivelsen "C_1-C_6-(monohalogen eller polyhalogen)alkyl" anvendt i betydningen en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonato-

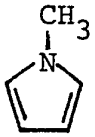
mer substitueret med 1 til 3 halogenatomer, idet angivelsen "halogen" anvendt heri omfatter et chloratom, et bromatom, et iodatom eller et fluoratom. Specifikke eksempler på de tilsigtede monohalogen- og polyhalogen-grupper omfatter chlormethyl, dichlormethyl, trichlormethyl, brommethyl, fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, 1-fluorethyl, 1-chlorethyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 1,2-dichlorethyl, 1-chlorpropyl, 3-chlorpropyl, 1-chlorbutyl, 1-chlorpentyl, 1-chlorhexyl, 4-chlorbutyl og lignende. Angivelsen "C_3-C_8-cycloalkyl" skal angive en cycloalkyl-gruppe med 3-8 carbonatomer, såsom cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl og cyclooctyl.

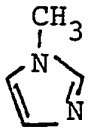
Udvalgte forbindelser med formlen (I), dvs. forbindelser, hvor R_1 er α-halogenalkyl, danner let de tilsvarende bløde kvaternære ammoniumsalte, der ligeledes er anvendelige som bløde anti-inflammatoriske midler. Således kan for eksempel et udvalgt halogenalkyl-derivat med formlen (I) omsættes med en tertiær amin (>N) eller en umættet amin (=N) til dannelse af det tilsvarende kvaternære ammoniumsalt. Reaktanterne anvendes i almindelighed i omtrent ækvimolære mængder, og reaktionen gennemføres i nærværelse af et indifferent opløsningsmiddel (f.eks. ether, acetonitril, CH_2Cl_2 eller lignende), ved en temperatur på fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperaturen for opløsningsmidlet, i omtrentlig 2 til 24 timer. Alternativt kan reaktionen gennemføres i fraværelse af et opløsningsmiddel ved at sammenblande de to reaktanter og holde dem ved stuetemperatur eller mellem 20° og 70°C i 2 til 24 timer. I begge tilfælde kan det dannede krystallinske salt renses ved krystallisation af en ether-ethanol-blanding eller lignende.

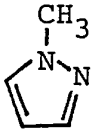
Udtrykket "umættet amin" anvendt ovenfor angiver N-heterocycliske umættede systemer med 3 til 10 led i ringen, og substituerede derivater deraf, hvor umætningen svarer til det maksimale antal af ikke-kumulative dobbeltbindinger, forudsat at nitrogenatomet ikke indeholder noget hydrogenatom som substituent. De følgende eksempler

vil i tilstrækkelig grad illustrere omfanget af det definerede udtryk:

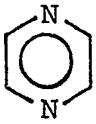
1-Methylazirin 

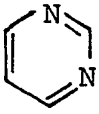
1-Methylpyrrol 

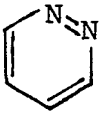
1-Methylimidazol 

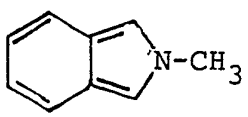
1-Methylpyrazol 

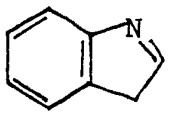
Pyridin 

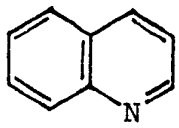
Pyrazin 

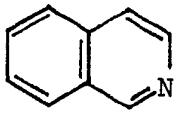
Pyrimidin 

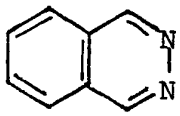
Pyridazin 

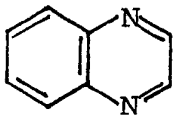
2-Methylisoindol 

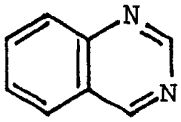
3H-indol 

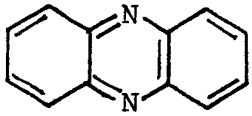
Quinolin 

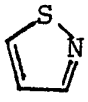
Isoquinolin 

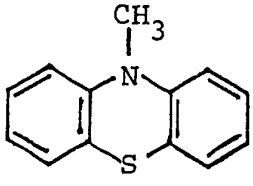
Phthalazin 

Quinoxalin 

Quinazolin 

Phenazin 

Isothiazol 

10-Methylphenothiazin 

Isoxazol 

Furazan 

Substituerede derivater af de umættede aminer omfatter grupper som vist ovenfor indeholdende én eller flere alkyl-, -COO(alkyl)- eller -OCO(alkyl)-substituenter.

Hvad angår udtrykket "tertiær amin" angiver dette aminer, hvori nitrogenatomet ikke har noget hydrogenatom bundet dertil, og som ikke er blandt de N-heterocycliske umættede systemer, der er omfattet af udtrykket "umættet amin" som ovenfor defineret. Angivelsen "tertiær amin" omfatter typisk trialkylaminer, hvor alkylgrupperne, der kan være ens eller forskellige, hver fortrinsvis indeholder 1-8 carbonatomer, trialkoxyaminer, hvor alkoxy-delene hver indeholder 1-8 carbonatomer, tertiære mættede cycliske aminer, såsom quinuclidin eller substitueret quinuclidin (f.eks. 3-acetoxyquinuclidin), og N-substituerede derivater af sekundære mættede cycliske aminer [f.eks. et N-substitueret derivat af morpholin, pyrrolidin, imidazolidin, pyrazolidin, piperidin eller piperazin, hvor N-substituenten kan være en sådan gruppe (C_1-C_8)alkyl], eventuelt indeholdende yderligere substituenter, såsom methyl.

Foretrukne kvaternære ammoniumsalte omfatter dem, der er afledt af 1,2-dimethylpyrrolidin, 3-acetoxyquinuclidin, 1-methylpyrrolidin, triethylamin og N-methylimidazol. Særligt foretrukne er de kvaternære ammoniumsalte stammende fra omsætningen af de ovennævnte aminer med forbindelser med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, og R_1 er chlormethyl, navnlig når R_2 er lavere alkyl.

Selvom alle forbindelserne omfattet af formlen (I) ovenfor i det væsentlige opfylder den foreliggende opfindelses formål, er alligevel visse grupper af forbindelser foretrukne.

En foretrukken gruppe af forbindelser består af de forbindelser med formlen (I), hvor Z, R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, og resten af de strukturelle variable er identiske med dem i hydrocortison (dvs. R_3, R_4 og R_5 er hver et hydrogenatom, og 1,2-bindingen er mættet) eller i prednisolon (dvs. R_3, R_4 og R_5 er hver et hydrogenatom, og 1,2-bindingen er umættet).

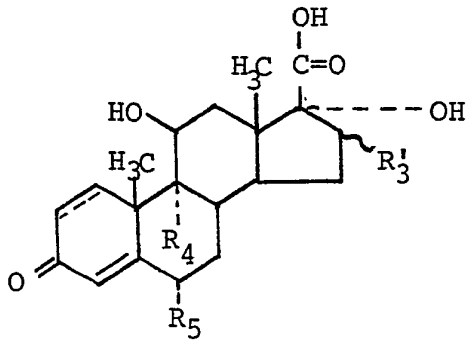
Endnu en foretrukken gruppe af forbindelserne med formlen (I) består af 6α- og/eller 9α-fluor- og 16α- eller 16β-methyl-forbindelserne af samme art som forbindelserne anført i det foregående afsnit. Inden for denne gruppe er de forbindelser, hvor Z, R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, og de øvrige strukturelle variable er identiske med dem i fluorcortison, betamethason og dexamethason, særligt foretrukne. Andre forbindelser af særlig interesse inden for denne gruppe er dem, hvor Z, R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, og de øvrige strukturelle variable er identiske med dem i triamcinolon, flumethason, fluprednisolon eller paramethason. Andre interessante forbindelser er dem, hvor Z, R_1 og R_2 er som ovenfor defineret, R_3 er α-$OCOR_2$, og de øvrige strukturelle variable er identiske med dem i triamcinolon.

Allermest foretrukne er de forbindelser omfattet af de ovennævnte grupper, hvor Z er β-hydroxymethylen, hvor R_2 er C_1-C_6-alkyl (navnlig methyl, ethyl, propyl eller isopropyl), og hvor R_1 er C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-(monohalogen)alkyl (navnlig chlormethyl) eller $-CH_2-Y-(C_1-C_6$-alkyl), hvor Y er som ovenfor defineret (navnlig når C_1-C_6-alkylgruppen er methyl).

Udgangsforbindelserne til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles ved i og for sig kendte fremgangsmåder, idet den foretrukne fremgangsmåde afhænger af arten af de forskellige substituenter i det

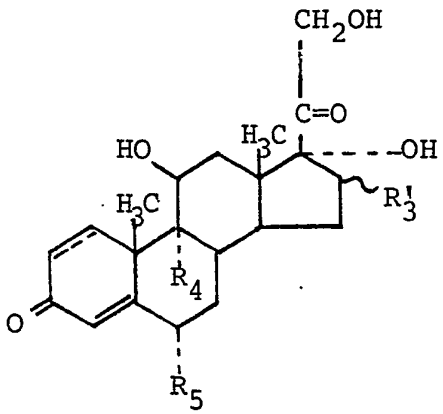
ønskede slutprodukt.

Ved en i almindelighed anvendelig fremgangsmåde til fremstilling af udgangsmaterialet med formlen IV, hvor Z er β-hydroxymethylen til brug ved metodevariant a) til fremstilling af forbindelserne med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, anvendes steroide udgangsmaterialer med formlen:



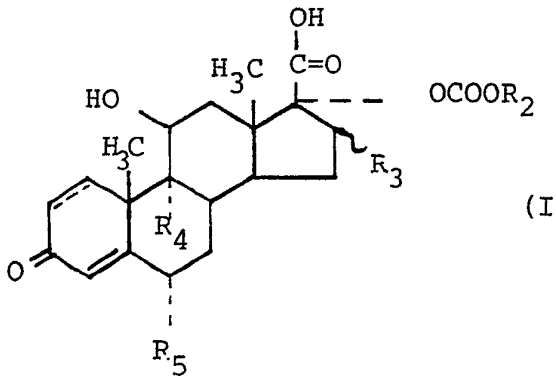
(II)

hvor R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, og R_3' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OH, eller β-OH (og som kan være fremstillet på sædvanlig måde ved behandling af de tilsvarende 21-hydroxy-pregnenoloner med formlen:



hvor R_4, R_5, R_3' og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, med $NaIO_4$ i et egnet organisk opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller forhøjet temperatur). Ved denne fremgangsmåde bliver et udgangsmateriale med formlen (II) omsat med R_2OCOCl eller R_2OCOBr (dannet ved at omsætte R_2OH med $COCl_2$ eller $COBr_2$, hvor R_2 er som ovenfor defineret) under vandfri betingelser, i et egnet indifferent organisk opløsningsmiddel, såsom dichlormethan, chloroform eller tetrahydro-

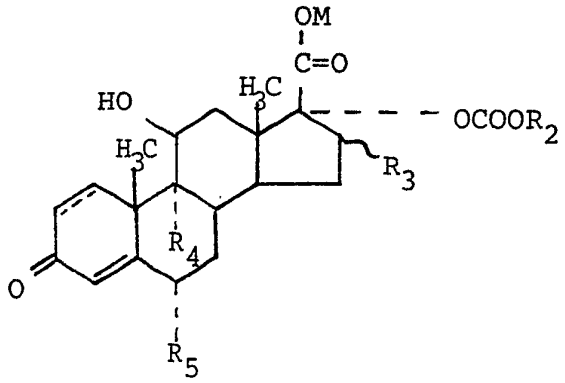
furan, fortrinsvis i nærværelse af en egnet syreacceptor (f.eks. triethylamin, pyridin, calciumcarbonat eller anden egnet base). Tid og temperatur er ikke kritiske faktorer, men reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem 0°C og stuetemperatur, i ca. 1 til 6 timer. Det resulterende hidtil ukendte 17β-carboxylsyre-17α-carbonat har formlen:



(III)

hvor R_2, R_3, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret. Når R_3' i udgangsmaterialet med formlen (II) er α-OH eller β-OH, anvendes i almindelighed tilstrækkeligt R_2OCOCl eller R_2OCOBr til at sikre dannelse af carbonatgruppen ved 16-stillingen såvel som ved 17-stillingen [dvs. når R_3' i formlen (II) er OH, er R_3 i det resulterende mellemprodukt med formlen (III) α- eller β-$OCOOR_2$].

Efter den ovenfor beskrevne indføring af 17α-substituenten omdannes det resulterende hidtil ukendte mellemprodukt med formlen (III) til det tilsvarende metalsalt med formlen:



(IV)'

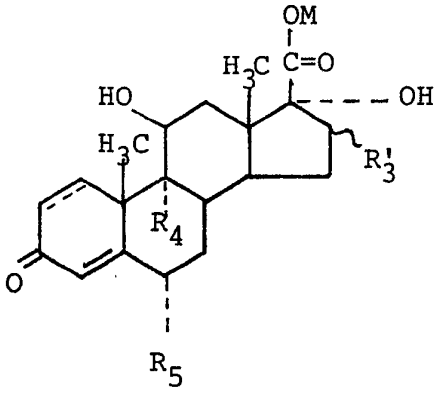
hvor R_2, R_3, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, og M er et alkalimetal (såsom natrium eller kalium), jordalkalimetal/2

eller thallium eller NH_4^+. Det hidtil ukendte salt med formlen (IV) dannes typisk ved at omsætte steroidet med formlen (III) med et hydroxid (MOH) eller alkoxid (MOR) i et egnet organisk opløsningsmiddel, såsom ethylether eller tetrahydrofuran, ved en temperatur på fra 0°C til stuetemperatur i 0,5 til 4 timer. Derefter omsættes saltet med formlen (IV)' med en forbindelse med formlen R_1-W, hvor R_1 er som ovenfor defineret, og W er halogen, til dannelse af det tilsvarende slutprodukt med formlen (I). Dette trin af reaktionsfølgen kan hensigtsmæssigt gennemføres ved stuetemperatur i fra ca. 1 til ca. 24 timer, eller ved kogning af opløsningsmidlet (dvs. acetonitril, THF, osv.). Når det ønskes at indføre en halogen-substitueret R_1-gruppe i steroidet, f.eks. når der ønskes en forbindelse med formlen (I), hvor R_1 er chlormethyl, har det vist sig, at reaktionen forløber godt ved anvendelse af hexamethylphosphoramid som opløsningsmidlet ved lavere temperaturer (0-10°C) og ved anvendelse af en reaktant R_1-W, hvor W er iod (f.eks. iodchlormethan). Når der ønskes en ikke-halogenholdig R_1-gruppe (f.eks. R_1 = C_1-C_6-alkyl eller -CH_2-COO(C_1-C_6-alkyl), behøves ingen sådanne restriktioner for reaktanten R_1-W eller for opløsningsmidlet. W kan således være et hvilket som helst halogen, fortrinsvis chlor eller brom, og de sædvanlige organiske opløsningsmidler, såsom dimethylformamid, dichlormethan, acetonitril, tetrahydrofuran eller chloroform, kan om ønsket anvendes i stedet for hexamethylphosphoramid. Når der ønskes en forbindelse med formlen (I), hvor R_1 indeholder en sulfinyl- eller sulfonyl-gruppe, indføres en sådan gruppe i almindelighed ikke via R_1-W-reaktionen, men fremstilles bagefter ud fra det tilsvarende thiosteroid, som nedenfor beskrevet.

De forbindelser med formlen (I), hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonyl-holdig gruppe, kan fremstilles ved oxidation af de tilsvarende thiosteroider. Således kan for eksempel en forbindelse med formlen (I) hvor R_1 er -CH_2-S-(lavere alkyl) omsættes med 1 ækvivalent m-chlorperoxybenzoesyre ved 0-25°C i 1 til 24 timer, i et egnet opløsningsmiddel, såsom chloroform, til dan-

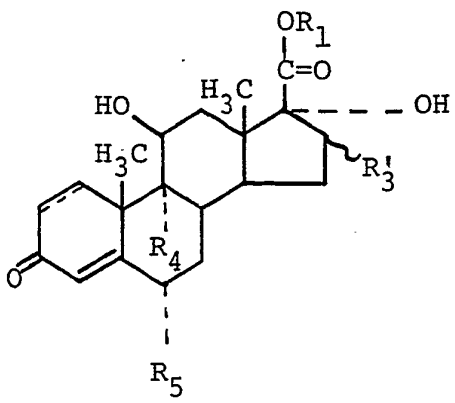
nelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (I), hvor R_1 er $-CH_2-SO-$(lavere alkyl), eller med 2 ækvivalenter m-chlorperoxybenzoesyre til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (I), hvor R_1 er $-CH_2-SO_2-$(lavere alkyl). Denne type reaktion kan også anvendes til fremstilling af forbindelser med formlen (I), hvor R_1 er $-CH_2COO(C_1-C_6$-alkyl), ud fra de tilsvarende lavere alkylthio-substituerede formel (I)-steroider.

Til opnåelse af mellemprodukter til anvendelse ved fremgangsmådevariant d) til fremstilling af forbindelserne med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, anvendes de samme 17α-hydroxy-17β-carboxylsyre-udgangsmaterialer med formlen (II), som anvendes i det ovenfor beskrevne synteseskema, idet der opnås dannelse af 17β-$COOR_1$-gruppen før snarere end efter indføring af 17α-$OCOOR_2$-substituenten. I det væsentlige anvendes de samme ikke-steroide reaktanter, reaktionsbetingelser, osv., som beskrevet ovenfor, til indføring af hver gruppe. Således bliver udgangsmaterialet med formlen (II) først omsat med MOH eller MOR til dannelse af det tilsvarende mellemprodukt med formlen



(V)

hvor R'_3, R_4, R_5 og M og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, hvilket mellemprodukt derefter omsættes med R_1W, hvor R_1 og W er som ovenfor defineret, til dannelse af det tilsvarende 17β-carboxylat med formlen:

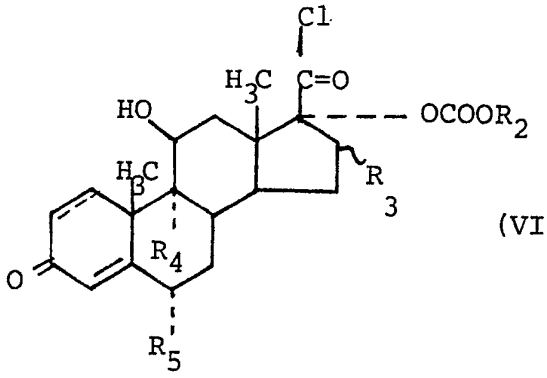


(VI)'

hvor R_1, R_3', R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, hvilken forbindelse derefter omsættes med R_2OCOCl eller R_2OCOBr, hvor R_2 er som ovenfor defineret, til dannelse af det tilsvarende 17α-carbonat med formlen (I). De forskellige parametre for fremgangsmåden til omdannelse af (II) til (V) er de samme som dem, der ovenfor er omtalt detaljeret i forbindelse med omdannelsen af (III) til (IV)'. Ligeledes er proces-parametrene for omdannelse af (V) til (VI)' parallelle med de ovenfor detaljeret omtalte parametre i forbindelse med omdannelse af (IV)' til (I), hvor Z er hydroxymethylen i det grundliggende de samme som dem, der ovenfor er anført for omdannelsen af (II) til (III). Når udgangsmaterialet indeholder en 16-hydroxygruppe, vil således det tilsvarende 16,17-dicarbonat med formlen I

bl ive dannet. Også her gælder, at forbindelserne med formlen (I), hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonylholdig gruppe, hensigtsmæssigt kan fremstilles ved oxidation af de tilsvarende thio-holdige forbindelser med formlen (I) som detaljeret beskrevet ovenfor. Alternativt kan forbindelserne med formlen (I), hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonyl-holdig gruppe [f.eks. når R_1 er $-CH_2-SO-$(lavere alkyl) eller $-CH_2-SO_2-$(lavere alkyl), fremstilles ved oxidation, fortrinsvis med m-chlorperoxybenzoesyre, af de tilsvarende forbindelser med formlen (VI), hvor R_1 er en thio-holdig gruppe, efterfulgt af indføring af substituenten 17α-$OCOOR_2$ til den resulterende sulfinyl- eller sulfonyl-forbindelse.

Til opnåelse af udgangsmaterialet VIII, hvor Z er hydroxymethylen, for fremgangsmådevariant b til fremstilling af de omhandlede forbindelser, hvilken fremgangsmåde kan anvendes til fremstilling af forbindelser med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, kan anvendes 17β-carboxylsyre-17α-carbonat-mellemprodukterne med formlen (III) ovenfor. Ifølge denne fremgangsmåde bliver et mellemprodukt med formlen (III) successivt behandlet først med et mildt acylchlorid-dannende middel, f.eks. diethylchlorphosphat eller oxalylchlorid, til dannelse af det tilsvarende hidtil ukendte syrechlorid med formlen:

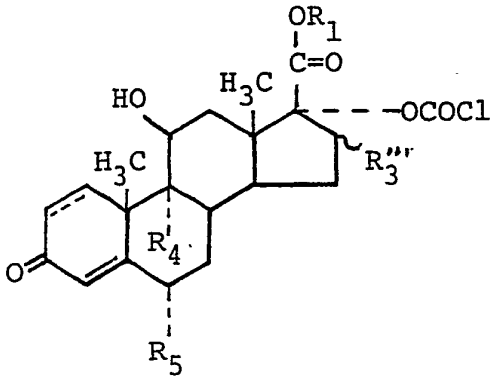


(VIII)'

hvor R_2, R_3, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret. Dette omsættes derefter jvf. fremgangsmådevariant b) med R_1OM', hvor R_1 er som ovenfor defineret, og M' er hydrogen eller M (M er som ovenfor defineret) i et indifferent opløsningsmiddel (f.eks. $CHCl_3$, THF, acetonitril eller DMF) ved en temperatur mellem ca. 0^oC og kogepunktet for opløsningsmidlet i 1 til 6 timer til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (I). Når der anvendes en forbindelse med formlen R_1OM', hvor M' er hydrogen, er et syrebindende middel, såsom triethylamin, fortrinsvis til stede i reaktionssystemet. De to trin ved denne fremgangsmåde kan meget hensigtsmæssigt gennemføres i det samme opløsningsmiddel uden at isolere det i det første trin dannede syrechlorid med formel (VIII)'.

Til opnåelse af udgangsforbindelser til anvendelse ved fremgangsmådevariant c) til fremstilling af de forbindelser med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen,

gøres brug af 17α-hydroxy-17β-carboxylaterne med ovennævnte formel (VI)'. Ifølge denne fremgangsmåde bliver et mellemprodukt med formlen (VI)' omsat med phosgen i et egnet organisk opløsningsmiddel (f.eks. toluen, benzen, CH_2Cl_2 eller acetonitril) ved en lav temperatur (fra -20°C til stuetemperatur, f.eks. 0°C) i ca. 2 timer (eller indtil reaktionen er fuldendt). Inddampning for at fjerne opløsningsmidlet og overskud af phosgen giver det ønskede hidtil ukendte 17α-chlorcarbonyloxy-17β-carboxylat-mellemprodukt med formlen:

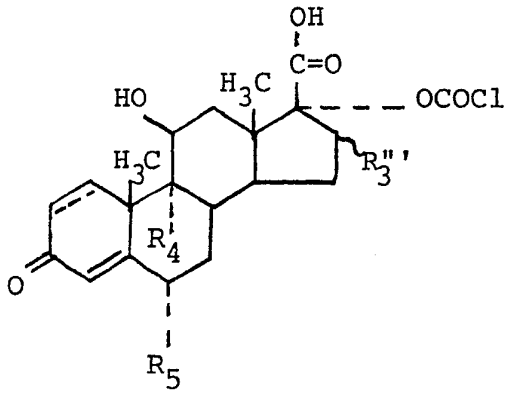


(VII)'

hvor R_1, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, og R'''_3' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OCOCl, eller β--OCOCl. Når R'_3 i udgangsmaterialet med formlen (VI)' er hydroxy, anvendes i almindelighed tilstrækkeligt phosgen til at sikre dannelse af chlorcarbonyloxy-gruppen ved 16-stillingen såvel som 17-stillingen [dvs. når R'_3 i formel (VI)' er α-OH eller β-OH, er R'''_3' i det resulterende mellemprodukt med formlen (VII)' α- eller β-OCOCl]. Mellemproduktet med formlen (VII)' omsættes derefter jvf. fremgangsmådevariant c) med en forbindelse med formlen R_2OM', hvor R_2 og M' er som ovenfor defineret, i et indifferent opløsningsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende middel (f.eks. triethylamin) til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (I). Når R_2OM' er en alkohol med formlen R_2OH, gennemføres reaktionen under de samme betingelser som ved reaktionen til omdannelse af forbindelse (II) til forbindelse (III). Hvis på den anden side en forbindelse med formlen R_2OM anvendes som R_2OM', er reaktionsbetingelserne som beskrevet ovenfor til omdannelse af en forbindelse (VIII)' til den tilsvarende forbindel-

se (I). Når $R_3"'$ i formlen (VII)' er OCOCl, anvendes i almindelighed tilstrækkelig R_2OM' til at sikre omdannelse af både 16- og 17α-substituenterne til $OCOOR_2$-grupper i slutproduktet.

Som en variation af den lige beskrevne fremgangsmåde kan et 17α-hydroxy-17β-carboxylsyre-steroidudgangsmateriale med formlen (II) omsættes med phosgen som ovenfor beskrevet til dannelse af 17α-chlorcarbonyloxy-17β-carboxylsyre-mellemproduktet med formlen:



(X)

hvor $R_3"'$, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, der derefter kan omsættes med R_2OM' som beskrevet ovenfor til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (III). Det hidtil ukendte mellemprodukt kan derefter omdannes til en tilsvarende forbindelse med formlen (I) som ovenfor beskrevet.

Ifølge fremgangsmådevarianten d) kan en forbindelse med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, også opnås ved omsætning af et mellemprodukt med formlen (VI)' med et overskud af et carbonat med formlen $R_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR_2$ (der hensigtsmæssigt kan fremstilles ved at omsætte phosgen med 2 ækvivalenter R_2OH) i nærværelse af en syrekatalysator til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (I). Alt efter arten af R_2-gruppen kan reaktanten $R_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR_2$ også virke som opløsningsmidlet ved kogepunktet for carbonat-reaktanten, eller ved kogepunktet for det tilsvarende R_2OH (der hensigtsmæssigt kan fjernes fra reaktionsblandingen på denne måde, idet reaktionen drives til ende), eller reaktanterne kan kombineres i et egnet indifferent organisk opløs-

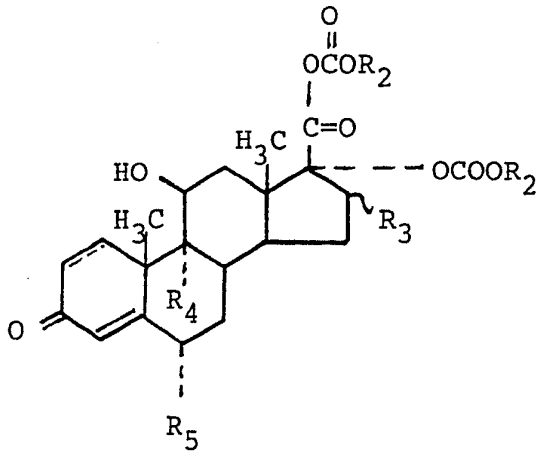
ningsmiddel (f.eks. et aromatisk opløsningsmiddel, såsom benzen eller toluen, eller et halogeneret carbonhydrid, såsom dichlormethan eller chloroform).

Ved halogenudvekslingsreaktionen i punkt ii kan halogenet i en forbindelse med formlen (I), hvor R_1 eller R_2 er halogen-substitueret, erstattes med et andet halogen ifølge reaktivitetsrækkefølgen Cl < Br < I. For eksempel vil omsætning af et chloralkyl-17β-carboxylat med formlen (I) med et alkalimetaliodid, f.eks. natriumiodid, give det tilsvarende iodalkyl-17β-carboxylat. Tilsvarende kan et bromidsalt (f.eks. lithiumbromid) omsættes med et chloralkyl-17β-carboxylat til dannelse af det tilsvarende bromalkyl-17β-carboxylat. Et for hver reaktion egnet opløsningsmiddel kan vælges fra gruppen bestående af hexamethylphosphoramid, acetone, ethanol, methylethylketon, dimethylacetamid, dimethylformamid og acetonitril.

På lignende måde kan en halogen-udvekslingsreaktion baseret på relative opløseligheder anvendes til at omdanne et chloralkyl-17β-carboxylat eller et iodalkyl-17β-carboxylat med formlen (I) til det tilsvarende fluoralkyl-derivat. Sølvfluorid kan anvendes til denne reaktion, der gennemføres i et egnet organisk opløsningsmiddel (f. eks. acetonitril), og som navnlig er anvendelig ved fremstillingen af de forbindelser, hvor R_1 er fluormethyl eller fluorethyl.

De 21-hydroxypregnenoloner, ud fra hvilke steroidudgangsmaterialerne med formlen (II) fremstilles, kan fås kommercielt eller fremstilles ved kendte fremgangsmåder. Ligeledes er de ikke-steoride udgangsmaterialer, der anvendes ved de forskellige ovenfor beskrevne fremgangsmåder, kommercielt tilgængelige, eller de kan fremstilles ved kendte kemiske fremgangsmåder.

Et udgangsmateriale med formlen (II) kan også omsættes med en forbindelse med formlen R_2OCOCl eller R_2OCOBr, hvor R_2 er som ovenfor defineret, til dannelse af et mellemprodukt med formlen:

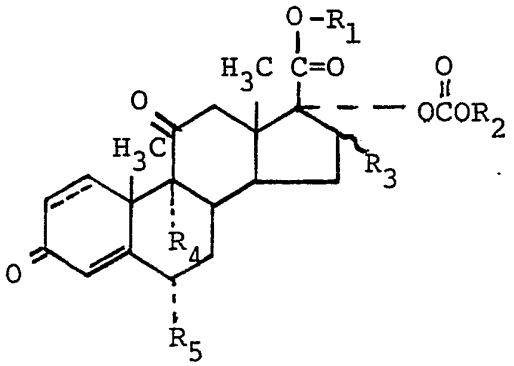


(XI)

hvor R_2, R_3, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som ovenfor defineret, der kan omdannes til det tilsvarende mellemprodukt med formlen (III) ovenfor ved partiel hydrolyse, med eller uden isolering af forbindelsen med formlen (XI). Denne omsætning af et udgangsmateriale med formlen (II) med R_2OCOCl eller R_2OCOBr kan gennemføres under de samme betingelser som omsætningen af en forbindelse med formlen (II) med R_2OCOCl eller R_2OCOBr som ovenfor beskrevet, med den undtagelse, at R_2OCOCl eller R_2OCOBr anvendes i en mængde på 2 mol eller mere til ét mol af forbindelsen med formlen (II). Den partielle hydrolyse af den resulterende forbindelse med formlen (XI) kan gennemføres i et indifferent opløsningsmiddel i nærværelse af en katalysator. Eksempler på egnede katalysatorer omfatter tertiære alkylaminer, såsom triethylamin, trimethylamin eller lignende, aromatiske aminer, såsom pyridin, 4,4-dimethylaminopyridin, quinolin eller lignende, sekundære alkylaminer, såsom diethylamin, dimethylamin eller lignende, og uorganiske baser, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, kaliumbicarbonat eller lignende. Der anvendes fortrinsvis pyridin og kaliumbicarbonat. Eksempler på egnede indifferente opløsningsmidler til anvendelse ved hydrolysen omfatter vand, lavere alkoholer, såsom ethanol, methanol eller lignende, ethere, såsom dimethylether, diethylether, dimethoxyethan, dioxan, tetrahydrofuran eller lignende, halogenerede carbonhydrider,

såsom dichlormethan, chloroform eller lignende, tertiære aminer, såsom pyridin, triethylamin eller lignende, eller en blanding af to eller flere af de ovennævnte opløsningsmidler. Reaktionen gennemføres sædvanligvis ved en temperatur på fra ca. 0° til ca. 100°C, fortrinsvis ved stuetemperatur til 50°C, i fra 1 til 48 timer, fortrinsvis i 2 til 5 timer.

Til fremstilling af de hidtil ukendte forbindelser med formlen:



(IX)

hvor R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 og den stiplede linie i ring A er som defineret for formlen (I) ovenfor udføres analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen som beskrevet ovenfor til fremstilling af de tilsvarende 11β-hydroxy-forbindelser med formlen (I). Således bliver et udgangsmateriale svarende til formlen (II), men med en 11-keto-gruppe, omsat med R_2OCOCl eller R_2OCOBr til dannelse af det tilsvarende hidtil ukendte mellemprodukt svarende til formlen (III), men med en 11-keto-gruppe. Dette mellemprodukt omdannes derefter til dets metalsalt, der svarer til formel IV' bortset fra tilstedeværelsen af en 11-keto-gruppe i stedet for en 11β-hydroxy-gruppe, og metalsaltet omsættes derefter med R_1W til dannelse af den tilsvarende forbindelse med formlen (IX). Alle reaktionsbetingelser er som ovenfor beskrevet i forbindelse med de tilsvarende processer til fremstilling af de tilsvarende forbindelser med formlen (I), hvor Z er hydroxymethylen. Ligeledes forløber fremstillingen af de forbindeler (IX), hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonyl-holdig gruppe, eller hvor R_3 er hydroxy, i almindelighed som et sidste

trin i synteseskemaet på en måde analog med den til de tilsvarende forbindelser med formlen (I), hvor Z er hydroxymethylen, anvendte. Endvidere er alle de ovenfor beskrevne alternative processer til fremstilling af forbindelserne med formlen I lige så anvendelige til fremstilling af forbindelserne med formlen (IX) ved simpelthen at anvende 11-oxo-udgangsmaterialet i stedet for de tilsvarende 11β-hydroxy-steroider anvendt ovenfor, f.eks. erstatte 11-hydroxy-gruppen i formlerne (V), (VI)', (VII)', (VIII)', (X) og (XI) med en 11-oxo-gruppe og i øvrigt gå frem som beskrevet ovenfor for reaktionerne (II → (V) → (VI)' → (I), hvor Z er hydroxymethylen, (III) → (VIII)' → (I), hvor Z er hydroxymethylen, (VI)' → (VII)' → (I), hvor Z er hydroxymethylen, (II) → (X) → (I), hvor Z er hydroxymethylen, (VI)' → (I), hvor Z er hydroxymethylen, etc.

Forbindelserne med formlen (IX) kan også fremstilles ved at omsætte de tilsvarende forbindelser med formlen (I), hvor Z er hydroxymethylen, med et oxidationsmiddel. Oxidationen af en forbindelse med formlen (I), hvor Z er hydroxymethylen, med henblik på at omdanne den til den tilsvarende forbindelse med formlen (IX) gennemføres sædvanligvis ved at anvende et oxidationsmiddel i et egnet opløsningsmiddel. Opløsningsmidlet kan være et hvilket som helst sædvanligt opløsningsmiddel, f.eks. vand, en organisk syre (f.eks. myresyre, eddikesyre, trifluoreddikesyre), en alkohol (f.eks. methanol, ethanol), et halogeneret carbonhydrid (f.eks. chloroform, dichlormethan) eller lignende. Oxidationsmidlet kan også være et hvilket som helst sædvanligt middel, der er effektivt til at oxidere en hydroxygruppe til en carbonylgruppe, for eksempel pyridiniumchlorchromat, chromtrioxid i pyridin, hydrogenperoxid, dichromsyre, dichromater (f.eks. natriumdichromat, kaliumdichromat), permangansyre, permanganater (f.eks. natriumpermanganat, kaliumpermanganat) eller lignende. Oxidationsmidlet anvendes sædvanligvis i en mængde på 1 mol eller mere, fortrinsvis 1 til 3 mol, pr. mol af forbindelsen med formlen (I). Reaktionen gennemfø-

res sædvanligvis ved en temperatur på fra 0°C til 40°C, fortrinsvis ved ca. stuetemperatur, i ca. 6 til ca. 30 timer.

De hidtil ukendte forbindelser med formlen (IX) er anvendelige som bløde steroide anti-inflammatoriske midler og også som in vivo- eller in vitro-precursore for de tilsvarende 11β-hydroxy-forbindelser. Forbindelserne med formlen (IX) kan således reduceres in vitro til dannelse af tilsvarende forbindelser med formlen (I), hvor Z er hydroxymethylen, idet der anvendes et reduktionsmiddel, der vides at kunne reducere 11-oxo-gruppen til en 11β-hydroxygruppe uden at modificere resten af udgangs-steroidmaterialet. Mikrobiologisk reduktion er typisk fordelagtig til gennemførelse af den ønskede omdannelse, selvom kemisk reduktion også er mulig. Endvidere kan forbindelserne med formlen (IX) oparbejdes til egnede dosisformer (f.eks. retentionslavementer) til behandling af sådanne tilstande som ulcerativ colitis. I sådanne dosisformer menes forbindelserne med formlen (IX) at blive reduceret mikrobiologisk af bakterier i legemet (f.eks. i tyktarmen) til de meget aktive 11β-hydroxy-steroider, der fremkalder den ønskede anti-inflammatoriske respons.

De foretrukne forbindelser med formlen (IX) er dem, der er precursorer for de foretrukne forbindelser med formlen (I), hvor Z er β-hydroxymethylen, nemlig tilsvarende 11-keto -forbindelser med formlen (IX). En særligt foretrukken gruppe af forbindelser med formlen (IX) udgøres af dem, hvor R_1 og R_2 er som ovenfor defineret i forbindelse med formlen (I), og de øvrige strukturelle variationer er identiske med dem i cortison (dvs. R_3, R_4 og R_5 er hver et hydrogenatom, og 1,2-bindingen er mættet), eller i prednison (dvs. R_3, R_4 og R_5 er hver hydrogen, og 1,2-bindingen er umættet), eller i 6α- og/eller 9α-fluor- og 16α- eller 16β-forbindelser af samme art. Ganske særligt foretrukne blandt disse derivater er dem, hvor R_2 er C_1-C_6-alkyl, og R_1 er

C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-(monohalogen)alkyl [navnlig chlormethyl] eller $-CH_2-Y-(C_1-C_6\text{-alkyl})$ [navnlig $-CH_2-Y-CH_3$].

Resultaterne fra forskellige aktivitetsundersøgelser for repræsentative forbindelser blandt de omhandlede omtalt nærmere nedenfor, viser klart den stærke anti-inflammatoriske aktivitet og den minimale systemiske aktivitet/toxicitet af de bløde steroider med formlen (I). På grund af denne ønskelige separation af lokale og systemiske aktiviteter kan de omhandlede forbindelser anvendes ved behandling af topiske eller andre lokaliserede inflammatoriske tilstande uden at vise de alvorlige systemiske bivirkninger, der typisk udvises af de kendte naturlige og syntetiske glucocorticosteroider, såsom cortison, hydrocortison, hydrocortison-17α-butyrat, betamethason-17-valerat, triamcinolon, betamethason-dipropionat og lignende.

Thymus-involutionsprøve.

Forsøgsdyrene var Sprague/Dawley-hunrotter med en vægt på ca. 40-45 gram hver. Den ene side af hver øre på hver rotte blev behandlet med ialt 25 mikroliter af en opløsning (ethanol/isopropylmyristat eller acetone/isopropylmyristat, 90/10) indeholdende den nedenfor angivne mængde af forsøgsforbindelsen. Dyr, der blev behandlet på samme måde bortset fra udeladelse af forsøgsforbindelsen, tjente som kontrol. Efter 24 timer blev alle rotter dræbt og vejet, og deres thymi blev fjernet og vejet. Resultaterne er anført i nedenstående Tabel I, idet vægtene af thymi er udtrykt som mg/100 g rotte.

Tabel I

Virkning af topisk anvendelse af bløde steroider og sammenligningssteroider på thymusvægten hos rotter.

Forsøgs-forbindelse	Anvendt mængde af forsøgs-forbindelse (µmol)	Antal rotter	mg thymus / 100 g rotte ±SD	Totalvægt pr. rotte (g)		
				start-vægt	slut-vægt	% for-øgelse ±SD
Ingen (kontrol)	--	8	364±29	48,44	61,42	27±6
Hydrocortison	0,75	8	274±45	49,44	61,15	24±7
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,75	8	347±31	48,06	62,10	29±5
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,75	7	309±24	45,57	60,60	33±6

DK 165837 B

Ændringen i vægten af thymi er et mål for systemisk aktivitet og dermed for toxicitet. Jo lavere vægten er af thymi, desto større er den systemiske aktivitet. Som det fremgår af ovennævnte data, bevirker selv hydrocortison, det naturlige glucocorticoid, en betydelig formindskelse i thymusvægt sammenlignet med kontrollen. De formindskelser, der bevirkes af samme doser af repræsentative forbindelser blandt de omhandlede er langt mindre betydelige, hvilket viser, at disse forbindelser har langt mindre systemisk aktivitet end hydrocortison.

Blegnings-undersøgelser.

Humane blegnings-undersøgelser af McKenzie-type blev gennemført for at undersøge blegningsvirkningerne af en repræsentativ forsøgsforbindelse blandt de omhandlede forbindelser, nemlig chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat. En forbindelses evne til at fremkalde blegning hos mennesker har vist sig at korrelere nøje med forbindelsens anti-inflammatoriske aktivitet.

Forsøgsforbindelsen blev opløst i ethanol/isopropylmyristat (90/10 eller 70/30) ved koncentrationer på 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 og 0,0003M. Prøver på 50 mikroliter af hver opløsning blev påført på separate gazedele af en bandage af den type, der er almindeligt anvendt til allergiprøve, og bandagen blev anbragt på underarmen. Efter 6 timers okklusion blev bandagen fjernet. Efter 1 til 5 timer efter fjernelse af bandagen blev blegning observeret selv ved de laveste koncentrationer af forsøgsforbindelsen.

Når hydrocortison blev prøvet ved ovennævnte metode, idet det blev sammenlignet direkte med forsøgsforbindelsen, blev der ikke iagttaget nogen blegning ved koncentrationer af hydrocortison under 0,03M. Endvidere blev det iagttaget, at 0,03M hydrocortison fremkaldte omtrent samme grad af blegning som den, der fremkom ved anvendelse af 0,001M chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat.

Øre-ødemprøve.

Forsøgsdyrene var Sprague/Dawley-rotter hver med en vægt på ca. 150 gram. I behandlingsgrupper blev udvalgte mængder af forsøgsforbindelsen opløst i acetone indeholdende 5% crotonolie, og 50 mikroliter af opløsningen blev anbragt på den indre overflade af rotternes højre øre. En kontrolgruppe blev behandlet på samme måde med alene bæremidlet, dvs. 5% crotonolie i acetone. Seks timer efter crotonolie-udfordringen blev der ved dissektion under bedøvelse fjernet et konstant område af hvert øre. Derefter blev dyrene dræbt 48 timer efter steroidbehandling, og thymi og binyrer blev fjernet og vejet. Forsøgsresultaterne, der viser hæmningsvirkningen af topisk anvendte steroider på øreopsvulmning induceret af crotonolie, er samlet i nedenstående Tabel II.

Tabel II

Virkning af topisk anvendt blødt steroid og sammenligningssteroider på øreopsvulmning induceret af crotonolie.

Forsøgsforbindelse	Dosis[a] mg/kg	Antal forsøgsdyr	Ørevægt (mg)[b] Inflammeret øre	Ubehandlet øre
Ingen (kontrol)		5	75,2±4,5	46,6±1,4
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,3	5	62,2±3,0*	50,8±2,4
	1	5	55,0±2,6**	48,4±1,0
	3	5	52,6±1,8**	51,6±3,2
Hydrocortison-17-butyrat	1	5	50,0±2,3**	52,0±2,5
Betamethason-17-valerat	1	5	55,4±1,2*	50,4±2,0

a: beregnede værdier baseret på anvendelse af 50 µl steroidopløsning.

b: 50 µl af 5% crotonolie/acetone og lægemidler i 5% crotonolie/acetone anvendtes til det højre øre. Ørevægten måltes 6 timer efter topisk anvendelse.

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$. Tydelig forskel fra kontrol.

Tabel II

(fortsat)

Forsøgsforbindelse	% Forøgelse	% Hæmning	Relativ organvægt (mg/100 g legemsvægt) Thymus	Binyrer
Ingen (kontrol)	61,4±8,9		333±15	23,3±1,7
Chlormethyl-17α-ethoxy-carbonyloxy-11β-hydroxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	23,3±7,2*	62,1	290±25	26,0±2,5
	14,0±6,5**	77,2	293±21	18,7±1,4
	3,7±8,1**	94,0	288±21	20,3±0,8
Hydrocortison-17-butyrat	-3,6±3,5**	106,0	303±21	20,2±0,7
Betamethason-17-valerat	10,9±6,3**	82,2	267±19*	18,9±1,9

* : p 0,05, ** : p 0,01. Tydelig forskel fra kontrol.

Som det fremgår af Tabel II ovenfor, hæmmede den repræsentative forbindelse blandt de omhandlede, nemlig chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, i væsentlig grad opsvulmningen (og deraf følgende forøget vægt) af øret fremkaldt af crotonolie, dvs. forbindelsen udviste betydelig anti-inflammatorisk aktivitet. På den anden side formindskede den repræsentative forbindelse for opfindelsen, i modsætning til virkningen fremkaldt af betamethason-17-valerat, ikke i væsentlig grad thymusvægten sammenlignet med kontrollen, dvs. den viste ingen væsentlig grad af systemisk aktivitet.

Prøve vedrørende granulomadannelse.

Forsøgsforbindelsen blev opløst i acetone, og prøver af varierende koncentrationer blev injiceret i bomuldskugler. Kuglerne blev tørret, og derefter blev én kugle implanteret under huden af hver forsøgsrotte. Seks dage senere blev dyrene dræbt, og granulationsvævet (granuloma), der var dannet i og rundt om den implanterede kugle, blev fjernet, tørret og vejet. Endvidere blev thymi og binyrer fjernet og vejet. En forbindelses evne til

at hæmme granulomadannelse ved denne prøve er et direkte mål for lokal anti-inflammatorisk aktivitet. Jo lavere vægten er af granulationsvæv, desto bedre er således den anti-inflammatoriske aktivitet. På den anden side er en betydelig formindskelse i thymusvægt tegn på betydelig systemisk aktivitet. Modsat gælder, at når en forsøgsforbindelse ikke i væsentlig grad formindsker thymusvægten sammenlignet med kontrollen, er dette tegn på manglende (eller meget minimale) systemiske bivirkninger.

Resultaterne er samlet i Tabel III, III-a, IV, V-a og V-b nedenfor.

Tabel III

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kugle)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægt-forøgelse (g)
Ingen (kontrol)		10	40,5±0,8
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,1	8	36,0±2,8
	0,3	8	33,0±1,3***
	1	8	32,8±0,9***
	3	7	30,7±1,5***
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	1	7	33,4±1,3***
Hydrocortison-17-butyrat	1	8	33,4±1,4***
	3	8	15,9±1,4***
	10	8	4,9±1,0***
Betamethason-17-valerat	1	8	16,6±1,9***
	3	8	14,9±1,7***
	10	8	17,0±2,1***

***: $p < 0,001$.

(Gennemsnit±S.E.)

Tabel III
(fortsat)

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Granulationsvæv		Relativ organvægt mg/100 g legemsvægt (formindskelse %)	
	Tørvægt (mg/100 g legemsvægt)	Hæmning %	Thymus	Binyrer
Ingen (kontrol)	43,7±4,2		326±22	23,7±1,1
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	34,7±4,3	20,6	282±13 (13,5)	22,9±2,6 (3,4)
	25,3±2,3**	42,1	298±16 (8,6)	22,8±1,0 (3,8)
	14,0±1,8***	68,0	304±10 (6,7)	21,8±1,3 (8,0)
	18,7±2,3***	57,2	278±21 (14,7)	19,6±1,1* (17,3)
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	24,6±2,6**	43,7	218±15** (33,1)	19,1±1,1** (19,4)
Hydrocortison-17-butyrat	32,2±5,0	26,3	73±5*** (77,6)	27,1±1,4 (-14,3)
	21,6±2,2**	50,6	47±3*** (85,6)	16,5±1,2*** (30,4)
	29,2±3,1*	33,2	32±3*** (90,2)	16,8±1,2*** (29,1)
Betamethason-17-valerat	35,4±7,3	19,0	47±2*** (85,6)	15,5±1,3*** (34,6)
	31,6±2,1*	27,7	38±3*** (88,3)	13,6±0,9*** (42,6)
	40,7±2,6	6,9	43±4*** (86,8)	12,6±0,9*** (46,8)

(Gennemsnit±S.E.)

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$

*** : $p < 0,001$

Tabel III-a

Virkning af lokalt anvendte sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldspellets i rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/pellet)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægt-forøgelse(g)
Ingen (kontrol)		7	39,1 ± 2,0
Chlormethyl-17α-acetyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,3	5	38,0 ± 1,3
	1	5	38,0 ± 1,8
	3	5	30,6 ± 2,7*
Chlormethyl-17α-butanoyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,3	5	37,8 ± 1,5
	1	5	29,4 ± 2,2**
	3	5	32,6 ± 0,9*

* : $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$

(fortsættes)

DK 165837 B

Tabel III-a (fortsat)

Virkning af lokalt anvendte sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldspellets i rotter.

Forsøgsforbindelse	Granulationsvæv		Organvægt (mg) (Formindskelse %)	
	Tørvægt (mg)	Hæmning (%)	Thymus	Binyrer
Ingen (kontrol)	54,1 ± 3,3		620 ± 48	36,1 ± 2,3
Chlormethyl-17α-acetyl-oxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	34,0 ± 8,9	37,2	490 ± 31 (21,0)	29,8 ± 0,5* (17,5)
	20,4 ± 1,9***	62,3	412 ± 34** (33,5)	26,6 ± 1,1* (26,3)
	22,8 ± 2,2***	57,9	311 ± 8 ** (49,8)	18,8 ± 1,8*** (47,9)
Chlormethyl-17α-butanoyl-oxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	17,4 ± 3,4***	67,8	481 ± 12* (22,4)	27,6 ± 1,3* (23,5)
	19,8 ± 3,0***	63,4	423 ± 18* (31,8)	20,4 ± 1,8*** (43,5)
	22,4 ± 2,1***	58,6	396 ± 58* (36,1)	17,6 ± 1,0*** (51,2)

* : $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$

Tabel IV

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (µg/kugle)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægt-forøgelse (g)
Ingen (kontrol)		10	32,4±1,4
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	100	8	34,9±2,7
	300	8	33,9±1,6
	1000	8	34,0±2,6
	3000	8	32,4±2,3
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	30	8	32,4±1,2
	100	7	35,0±1,5
	300	8	34,4±1,1
	1000	8	29,4±1,5
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyl-oxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,3	8	32,4±1,1
	1	8	37,3±1,5*
	3	8	34,3±1,1
	10	8	36,1±1,1
	30	8	31,3±1,4
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	1	7	33,0±1,7
	3	8	30,4±1,1
	10	8	33,0±1,5
	30	8	31,8±1,7

(fortsættes)

Tabel IV (fortsat)

Forsøgsforbindelse	Dosis (µg/kugle)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægt-forøgelse (g)
Hydrocortison-17-butyrat	300	6	26,2±1,7*
	1000	6	26,2±1,2**
	3000	6	6,7±2,2***
	10000	6	-2,0±2,4***
Betamethason-17-valerat	100	7	24,9±1,9**
	300	8	22,3±1,2***
	1000	7	5,3±1,0***
	3000	8	6,6±1,4***

* : $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$. (Gennemsnit±S.E.)

DK 165837 B

Tabel IV

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Granulationsvæv				Thymusvægt	
	Vådvægt (mg)	Hæmning (%)	Tørvægt (mg)	Hæmning (%)	mg	(formindskelse %)
Ingen (kontrol)	566±28		81,2±6,3		445±20	
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	485±36	14,3	70,0±6,0	13,8	452±29	
	431±20**	23,9	50,9±2,8**	37,3	469±25	
	305±16***	46,1	24,1±2,7***	70,3	464±30	
	292±7 ***	48,4	20,3±1,3***	75,0	459±24	
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	432±15**	23,7	51,0±2,8**	37,2	523±26*	
	417±27**	26,3	41,1±5,8***	49,4	537±31*	
	369±18***	34,8	38,1±5,9***	53,1	525±28*	
	289±12***	48,9	18,5±2,4***	77,2	423±26	
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyl-oxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	472±23*	16,6	57,3±5,0*	29,4	492±26	
	388±31***	31,4	36,4±2,4***	55,2	519±22*	
	331±11***	41,5	27,4±2,9***	66,3	472±16	
	313±13***	44,7	22,1±3,6***	72,8	521±35	
	290±10	48,8	20,4±2,4***	74,9	505±26	
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyl-oxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	423±19**	25,3	44,4±5,4***	45,3	526±30*	
	351±19***	38,0	26,9±4,4***	66,9	471±20	
	362±8 ***	36,0	29,9±3,3***	63,2	474±25	
	315±12***	44,3	19,9±2,3***	75,5	489±26	

(fortsættes)

Tabel IV (fortsat)

Forsøgsforbindelse	Granulationsvæv				Thymusvægt	
	Vådvægt (mg)	Hæmning (%)	Tørvægt (mg)	Hæmning (%)	mg	(formindskelse %)
Hydrocortison-17-butyrat	333±21***	41,2	34,0±5,3***	58,1	353±37*	(20,7)
	366±24***	35,3	35,3±4,2***	56,5	99±7 ***	(77,8)
	329±14***	41,9	28,0±2,7***	65,5	58±5 ***	(87,0)
	311±7 ***	45,1	27,2±2,4***	66,5	46±7 ***	(89,7)
Betamethason-17-valerat	400±19***	29,3	41,1±2,7***	49,4	364±24*	(18,2)
	347±15***	38,7	33,3±3,6***	59,0	264±29***	(40,7)
	363±28***	35,9	38,1±4,8***	53,1	77±5 ***	(82,7)
	374±15***	33,9	43,0±4,1***	47,0	63±3 ***	(85,8)

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$ ***: $p < 0,001$

(Gennemsnit±S.E.)

DK 165837 B

Tabel V-a

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (µg/kugle)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægt-forøgelse (g)
Ingen (kontrol)		10	33,5±1,0
Chlormethyl-17α-ethoxy-carbonyl-oxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,3	8	32,5±1,1
	1	8	36,3±0,9
	3	8	33,8±1,3
	10	8	31,1±1,7
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,3	8	35,6±1,0
	1	8	31,9±0,8
	3	7	34,1±1,9
	10	8	33,1±1,6
Betamethason-17-valerat	10	6	31,8±1,6
	30	6	30.8±3,0
	100	6	25,7±1,2***
Clobetasol-17-propionat	1	8	33,0±1,2
	3	7	24,9±1,8***
	10	8	25,0±2,1**
	30	8	24,8±1,1***
	100	8	15,9±1,0***

* : $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$ (Gennemsnit±S.E.)

DK 165837 B

Tabel V-a

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævsdannelse fremkaldt af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Granulationsvæv				Thymusvægt	
	Vådvægt (mg)	Hæmning (%)	Tørvægt (mg)	Hæmning (%)	mg	(formindskelse %)
Ingen (kontrol)	525±19		80,1±5,1		495±36	
Chlormethyl-17α-ethoxy-carbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	499±36	5,0	61,8±5,7*	22,8	501±29	
	437±24*	16,8	57,0±6,2*	28,8	566±31	
	422±32*	19,6	47,5±5,0***	40,7	500±27	
	370±21***	29,5	34,8±5,5***	56,6	421±30	
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxy-carbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	454±27*	13,5	55,1±6,2**	31,2	523±28	
	415±30**	21,0	42,9±5,1***	46,4	453±21	
	360±18***	31,4	29,7±3,2***	62,9	504±42	
	350±13***	33,3	28,5±2,8***	64,4	547±26	
Betamethason-17-valerat	375±19***	28,6	38,5±6,2***	51,9	479±25	(3,2)
	412±42*	21,5	46,2±7,4**	42,3	484±23	(2,2)
	419±20**	20,2	41,0±4,2***	48,8	378±30*	(23,6)
Clobetasol-17-propionat	401±29**	23,6	42,0±5,8***	47,6	478±22	(3,4)
	402±40**	23,4	43,1±8,9**	46,2	449±21	(9,3)
	364±25***	30,7	37,9±6,8***	52,7	322±22**	(34,9)
	320±10***	39,0	25,5±2,1***	68,2	174±26***	(64,8)
	325±12***	38,1	23,9±3,3***	70,2	84±3 ***	(83,0)

*:p < 0,05 ** : p < 0,01 ***: p< 0,001

(Gennemsnit±S.E.)

Tabel V-b

Virkning af lokalt anvendte bløde steroider på legemsvægt, thymusvægt og granulationsvævdannelse bevirket af implantation af bomuldskugler i rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (µg/kugle)	Antal forsøgs-dyr	Legemsvægt-forøgelse (g)	Tørt granulationsvæv		Thymusvægt
				mg	Hæmning (%)	mg
Ingen (kontrol)	---	10	28,0±1,5	67,2±3,4		505±22
Chlormethyl-9α-fluor-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat	1	8	28,9±1,1	59,1±5,8	12,1	441±24
	3	8	25,8±0,9	49,4±3,7**	26,5	519±31
	10	7	28,4±0,8	51,1±5,8*	24,0	547±35
	30	8	27,4±0,9	40,6±3,6***	39,6	536±24
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-16α-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat	1	7	23,7±1,5	55,3±2,6*	17,7	459±41
	3	8	25,6±1,2	51,6±5,9*	23,2	467±21
	10	8	26,5±2,5	41,5±4,7***	38,2	544±31
	30	8	20,3±0,9**	39,9±3,6***	40,6	463±24

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$.

(Gennemsnit + S.E.)

Sprague-Dawley-hanrotter, vægt 152-189 g (gennemsnitlig legemsvægt 171 g), anvendtes.

Bomuldskuglevægten var 30,1±0,3 mg (antal af forsøgsdyr var 30).

DK 165837 B

De i tabellerne III, III-a, IV, V-a og V-b indeholdte forsøgsdata viser klart, at repræsentative forbindelser for den foreliggende opfindelse udviste en betydelig anti-inflammatorisk respons ved lavere doser end tilfældet var med de kendte steroider, hydrocortison-17-butyrat og betamethason-17-valerat. På den anden side formindskede alle de kendte steroider meget kraftigt vægten af thymi og viste således meget stærk systemisk aktivitet, mens de repræsentative forbindelser for opfindelsen enten ikke i væsentlig grad formindskede thymi-vægtene eller kun formindskede thymivægtene i minimal grad. De omhandlede forbindelser har således et langt bedre terapeutisk indeks, dvs. separation af lokal anti-inflammatorisk aktivitet fra systemisk aktivitet, end tilfældet er med de kendte steroide anti-inflammatoriske midler.

Endvidere viser de i Tabel V-b indeholdte forsøgsdata, at de repræsentative forbindelser for opfindelsen udviste en betydelig lokal anti-inflammatorisk aktivitet.

Ud fra de i tabellerne IV og V-b anførte resultater blev ED_{40}-, ED_{50}- og ED_{60}-værdierne og de relative styrker for repræsentative forbindelser for opfindelsen beregnet og er vist i nedenstående Tabel VI. En af de omhandlede forbindelser, nemlig chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, er tildelt en styrkeværdi på 1 ved hvert ED-niveau, og styrkerne af de andre forbindelser er udtrykt i forhold hertil. ED_{40}-, ED_{50}- og ED_{60}-værdierne er de doser, der kræves for at opnå henholdsvis 40%, 50% og 60% reduktion af vægten af granulationsvævet.

Tabel VI

Relative styrker af bløde steroider ved den lokale bomuldskugle-granulomaprøve.

Forsøgsforbindelse	ED_{40} [1] (µg/kugle)	Relativ styrke	ED_{50} [2] (µg/kugle)	Relativ styrke	ED_{60} [3] (µg/kugle)	Relativ styrke
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	307 (238-394)	1	460 (360-623)	1	690 (523-1023)	1
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	47 (15-85)	6,5	119 (60-202)	3,9	301 (178-627)	2,3
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,47 (0,23-0,75)	653	1,07 (0,66-1,59)	430	2,44 (1,65-3,86)	283
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyl-oxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,25 (0,004-0,886)	1228	0,97 (0,08-2,31)	474	3,75 (1,25-7,68)	184
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	2,31 (1,07-6,38)	133	6,45 (2,96-44,58)	71	18,01 (6,47-393,8)	38
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxy-carbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,58 (0,20-1,01)	529	1,20 (0,67-2,88)	383	2,49 (1,37-13,32)	277
Hydrocortison-17-butyrat	----------	---	----------	---	1015 (724-26866)	0,7
Clobetasol-17-propionat	----------	---	> 3	---	>10	---

1: dosis bevirkende 40% hæmning af granulationsvævsvægt.

2: dosis bevirkende 50% hæmning af granulationsvævsvægt. ( ) = 95% konfidensgrænser

3: dosis bevirkende 60% hæmning af granulationsvævsvægt.

Thymus-hæmningsprøve.

Flere yderligere undersøgelser blev foretaget for at bestemme virkningerne af udvalgte forbindelser blandt de omhandlede på thymi-vægtene hos rotter, når lægemidlerne blev indgivet systemisk. Ved hver af disse undersøgelser anvendtes Sprague-Dawley-hanrotter. (Vedrørende gennemsnitsvægten for de til hver undersøgelse anvendte rotter, se nedenstående tabeller.) Forsøgsforbindelserne blev suspenderet i 0,5% CMC (carboxymethylcellulose) og injiceret subcutant én gang daglig i tre dage. På den femte dag (48 timer efter den sidste behandling) blev dyrene dræbt, og thymivægtene blev registreret. Legemsvægtforøgelser måltes 24 timer efter den sidste behandling. Forsøgsresultaterne er vist i tabellerne VII, VIII og IX nedenfor. TED_{40}- og TED_{50}-værdierne (thymolytisk effektive doser eller doser, der kræves for at opnå henholdsvis 40% og 50% hæmning af thymivægt) og relativ styrke af repræsentative forbindelser for opfindelsen og sammenligningssteroider er vist i nedenstående Tabel X. I Tabel X er TED_{40} og TED_{50} for sammenligningssteroidet betamethason-17-valerat tildelt en værdi på 1, og styrkerne af de andre forbindelser er udtrykt i forhold hertil. Det er klart, at jo højere hæmningen af thymus-aktivitet ved en given dosis er, desto mere toxisk er forbindelsen.

Tabel VII

Virkning af systemisk anvendte (s.c.) bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt og thymusvægt hos rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kg/dag)	Antal forsøgs-dyr	Legemsvægt-forøgelse (g)	Thymus (mg)	Hæmning (%)
Ingen (kontrol)		9	18,3±0,7	471±21	
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	3	9	14,7±0,6**	439±18	6,8
	10	10	10,2±0,7***	386±17**	18,0
	30	10	6,8±2,1***	291±22***	38,2
	100	10	2,8±1,8***	185±17***	60,7
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	3	9	9,0±0,9***	377±16**	20,0
	10	9	6,2±0,7***	312±23***	33,8
	30	10	4,8±1,4***	257±24***	45,4
	100	10	0,3±1,6***	161±19***	65,8
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	1	10	13,1±1,0***	428±20	9,1
	3	9	12,7±1,4**	412±20	12,5
	10	10	9,7±1,3***	405±21*	14,0
	30	10	4,4±0,7***	292±15***	38,0
Hydrocortison-17-butyrat	0,3	10	17,0±0,8	441±27	6,4
	1	10	11,8±0,8***	323±16***	31,4
	3	10	7,3±0,5***	166±5 ***	64,8
	10	10	-5,0±1,1***	65±5 ***	86,2
Betamethason-17-valerat	0,1	10	15,5±0,9*	362±16***	23,1
	0,3	10	12,4±0,9***	276±11***	41,4
	1	10	13,0±1,1***	200±14***	57,5
	3	10	9,9±1,3***	119±7 ***	74,7

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

(Gennemsnit±S.E.)

Sprague-Dawley-hanrotter, vægt 149-168 g, anvendtes.

Tabel VIII

Virkning af systemisk anvendte (s.c.) bløde steroider og sammenligningssteroider på legemsvægt og thymusvægt hos rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kg/dag)	Antal forsøgs-dyr	Legemsvægt-forøgelse (g)	Thymus (mg)	Hæmning (%)
Ingen (kontrol)		10	18,9±0,6	550±24	
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	10	7	14,2±1,9	533±31	3,1
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	10	7	2,7±1,9***	234±31***	57,5
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	10	7	5,3±1,4***	260±26***	52,7
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	10	7	2,4±1,8***	266±20***	51,6
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	10	7	2,7±1,7***	277±25***	49,6
Clobetasol-17-propionat	0,003	8	18,2±0,6	537±28	2,4
	0,01	8	15,5±1,1*	498±15	9,5
	0,03	8	12,3±1,3**	363±22***	34,0
	0,1	8	-0,4±1,3***	149±9 ***	72,9
	0,3	8	-14,3±1,3***	63±3 ***	88,5

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$.

(Gennemsnit±S.E.)

Sprague-Dawley-hanrotter, vægt ca. 185 g (162-209g) anvendtes.

DK 165837 B

Tabel IX

Virkninger af systemisk anvendte (s.c.) bløde steroider på legemsvægt og thymusvægt hos rotter.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kg/dag)	Antal forsøgsdyr	Legemsvægtforøgelse (g)	Thymusvægt (mg)	Formindskelse (%)
Ingen (kontrol)		10	21,2±0,9	426±17	
Chlormethyl-9α-fluor-11β-	3	7	18,8±1,4	426±19	0,0
hydroxy-17α-methoxycarbonyl-	10	7	13,8±1,6***	354±8 **	16,9
oxy-16α-methylandrosta-1,4-	30	7	12,0±0,8***	282±11***	33,8
dien-3-on-17β-carboxylat	100	7	9,8±1,3***	206±15***	51,6
Chlormethyl-9α-fluor-11β-	1	7	18,0±1,5	387±23	9,2
hydroxy-16α-methyl-17α-pen-	3	7	15,6±1,3**	347±15**	18,5
tyloxycarbonyloxyandrosta-	10	7	17,4±1,5*	357±22*	16,2
1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	30	7	13,5±1,0***	335±17**	21,4

* : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$ (Gennemsnit±S.E.)

Sprague-Dawley-hanrotter, vægt 91-112 g, anvendtes.

Tabel X

Thymolytiske aktiviteter af bløde steroider anvendt subcutant på rotter.

Forbindelse	TED_{40} (mg)	Relativ styrke	TED_{50} (mg)	Relativ styrke
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	31,0 (23,9-41,9)	0,01	58,5 (43,1-87,1)	0,01
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	16,2 (11,2-23,2)	0,02	35,3 (24,6-57,5)	0,02
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyl-oxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	51,5 (26,5-290,0)	0,0058	>51,5[a]	< 0,011
Hydrocortison-17-butyrat	1,3 (1,1-1,5)	0,23	2,0 (1,7-2,3)	0,29
Betamethason-17-valerat	0,30 (0,24-0,36	1	0,58 (0,49-0,69)	1
Clobetasol-17-propionat	0,035 (0,030-0,039)	8,6	0,052 (0,046-0,059)	11,2

[a]Selv ved et dosisniveau på 100 mg/kg/dag kunne der ikke opnås 50% reduktion af thymusvægt.

DK 165837 B

Granulomaprøve med tom bomuldskugle.

Endnu en prøve gennemførtes for at bestemme den thymolytiske aktivitet af en repræsentativ forbindelse for opfindelsen sammenlignet med betamethason-17-valerat. Ved denne prøve blev lægemidlerne indgivet intravenøst på på rotter, idet der anvendtes en granulomaprøve med tom bomuldskugle. Sprague-Dawley-hanrotter, hver med en vægt på ca. 185 gram (166-196 gram), anvendtes. To bomuldskugler, hver med en vægt på 30 mg og uden indhold af forsøgsforbindelser, blev steriliseret og implanteret subcutant i ryggen af hvert forsøgsdyr. Denne dag blev betragtet som dag 0 for implantation. Forsøgsforbindelserne suspenderet i 0,8% polysorbat 80 blev indgivet intravenøst én gang daglig i 3 på hinanden følgende dage begyndende med dag 1. På dag 5 blev dyrene dræbt, og de to kugler med deres respektive granuloma blev fjernet, tørret natten over i en ovn ved 50°C og vejet (granulomatørvægt). Thymivægtene og de endelige legemsvægte blev også registreret. Resultaterne er anført i Tabel XI nedenfor.

Ved de foregående prøver bestemtes deaktiveringen af de repræsentative forbindelser for de foreliggende bløde steroider indgivet intravenøst på rotter. Forholdet mellem styrkerne af forsøgssteroiderne og betamethason-17-valerat over for lokal anti-inflammation var 283:0,7, som det fremgår af Tabel VI. Dette betyder, at forsøgsforbindelserne udviser en lokal anti-inflammatorisk aktivitet, der er omtrent 400 gange så høj som aktiviteten af betamethason-17-valeratet. Forsøgsforbindelserne blev indgivet intravenøst på rotter for også at afprøve forsøgsforbindelserne for systemisk anti-inflammatorisk aktivitet sammenlignet med betamethason-17-valerat. Forsøgsforbindelserne fandtes mindre virksomme ved hæmningen af granulationsvævsdannelse og også i thymus-involutionsaktivitet end betamethason-17-valerat. På grundlag af forsøgsresultaterne formodes, at de forbindelser, der ikke let underkastes metabolisme (deaktivering), har en

systemisk anti-inflammatorisk aktivitet, således som det er tilfældet med betamethason-17-valerat.

Tabel XI

Thymolytiske aktiviteter af forsøgssteroider anvendt intravenøst på rotter ved granulomaprøven med tom bomuldskugle.

Forsøgsforbindelse	Dosis (mg/kg/dag)	Antal forsøgs-dyr	Legemsvægt-forøgelse (g)	Granuloma-tørvægt (mg)	Hæmning (%)	Thymusvægt (mg)	Hæmning (%)
Ingen (kontrol)		7	21,4±1,3	62,7±6,1		422±27	
Chlormethyl-17α-ethoxy-carbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	1	7	14,1±1,4**	50,1±6,9	20,1	373±25	11,6
	3	6	14,2±1,3**	49,3±5,1	21,4	338±20*	19,9
	10	6	0,3±1,7***	45,7±4,6	27,1	209±31***	50,5
	30	6	-18,5±2,3***	32,7±3,0**	47,8	71±4 ***	83,2
Betamethason-17-valerat	0,1	7	14,4±1,6**	49,3±3,9	21,4	305±14**	27,7
	0,3	5	12,2±1,1***	44,4±2,8*	29,2	288±27**	31,8
	1	7	12,9±1,1***	46,1±4,3*	26,5	233±15***	44,8
	3	7	13,0±2,5*	47,3±2,7	24,6	167±22***	60,4

* : $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$. (Gennemsnit±S.E.)

DK 165837 B

ED_{50}-Værdierne beregnet for den lokale bomuldskugle-granulomaprøve (som vist for eksempel i Tabel VI ovenfor) og TED_{40}-værdierne beregnet på basis af thymushæmningsprøven (som vist for eksempel i Tabel X ovenfor) anvendtes til at finde frem til relativ styrke og et terapeutisk indeks for repræsentative forbindelser for opfindelsen sammenlignet med kendte steroider. Se nedenstående Tabel XII, der klart viser den stærke anti-inflammatoriske aktivitet og minimale systemiske toxicitet af de omhandlede forbindelser.

Tabel XII

Terapeutisk indeks for repræsentative forbindelser for opfindelsen sammenlignet med kendte steroider.

Forbindelse	ED_{50} [a]	Relativ styrke	TED_{40} [b]	Relativ styrke	Terapeutisk indeks [c]
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxy-carbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat	460 (360-623)	1	31,0 (23,9-41,9)	1/24	24
Chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxy-carbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	119 (60-202)	4	16,2 (11,2-23,2)	1/12	48
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	1,07 (0,66-1,59)	450	51,5 (26,5-290,0)	1/40	18000
Chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	2,38 (1,60-3,78	202	46,0 (36,0-62,1)	1/36	7270
Hydrocortison-17-butyrat	480 (313-892)	1	1,3 (1,1-1,5)	1	1
Betamethason-17-valerat	100	5	0,3 (0,24-0,36)	4	1
Chlormethyl-17α-propanoyloxy-9α-fluor-16a-methyl-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	-	-	9,2 (5,5-28,8)	-	-

[a] for den anti-inflammatoriske virkning i bomuldskugle-granuloma (µg/kugle).

[b] for thymus-hæmningsvirkningen krævet subcutant (mg/kg).

[c] forholdet mellem den relative styrke for ED_{50} og den relative styrke for TED_{40}; hydrocortison-17-butyrat er tildelt en værdi på én.

DK 165837 B

Forbindelser med formlen (I) kan kombineres med egnede ikke-toxiske farmaceutisk acceptable bærere til tilvejebringelse af farmaceutiske kompositioner til anvendelse ved behandling af topisk eller anden lokaliseret inflammation. På grund af de omhandlede forbindelsers mangel på systemisk aktivitet er de naturligvis ikke beregnet til behandling af tilstande, hvor systemisk adrenocortical terapi foreskrives, f.eks. adrenocortical insufficiens. Som eksempler på inflammatoriske tilstande, der kan behandles med farmaceutiske kompositioner indeholdende mindst én af de omhandlede forbindelser og én eller flere farmaceutiske bærere, kan nævnes følgende: Dermatologiske sygdomme, såsom atopisk dermatitis, acne, psoriasis eller kontakt-dermatitis, allergiske tilstande, såsom bronchial astma, ophthalmiske og otiske sygdomme indebærende akutte og kroniske allergiske og inflammatoriske reaktioner, respiratoriske sygdomme, ulcerativ colitis, anorectal inflammation, pruritus og smerte i forbindelse med hæmorrhoider, proctitis, cryptitis, fissurer, postoperativ smerte og pruritus ani. Sådanne kompositioner kan også anvendes lokalt som et forebyggende middel mod inflammation og vævsudstødning i forbindelse med transplantationer.

Valget af bærer eller bærere og dosisformer vil variere med den foreliggende tilstand, for hvilken kompositionen skal anvendes.

Eksempler på forskellige præparattyper til topisk/lokal anvendelse omfatter salver, lotioner, cremer, pulvere, dråber (f.eks. øjen- eller øre-dråber), sprayprodukter (f.eks. til næse eller hals), suppositorier, retentions-lavementer, tygge- eller sugetabletter eller -piller (f.eks. til behandling af aphthøs ulcus) og aerosoler. Salver og cremer kan for eksempel være opbygget med en vand- eller olie-basis med tilsætning af egnede fortyknings- og/eller geleringsmidler og/eller glycoler. Sådan basis kan for eksempel omfatte vand og/eller en olie, såsom flydende paraffin eller en vegetabilsk olie, såsom arachisolie eller ricinusolie, eller et glycol-op-

løsningsmiddel, såsom propylenglycol eller 1,3-butandiol. Fortykningsmidler, der kan anvendes alt efter basis-arten, omfatter blød paraffin, aluminiumstearat, cetostearylalkohol, polyethylenglycoler, uldfedt, hydrogeneret lanolin og bivoks og/eller glycerylmonostearat og/eller ikke-ioniske emulgeringsmidler.

Opløseligheden af steroidet i salven eller cremen kan forøges ved inkorporering af en aromatisk alkohol, såsom benzylalkohol, phenylethylalkohol eller phenoxyethylalkohol.

Lotioner kan opbygges med en vand- eller olie-basis og vil i almindelighed også omfatte ét eller flere af følgende midler, nemlig emulgeringsmidler, dispergeringsmidler, suspensionsmidler, fortykningsmidler, opløsningsmidler, farvningsmidler og parfumer. Pulvere kan fremstilles ved hjælp af enhver egnet pulverbasis, f.eks. talkum, lactose eller stivelse. Dråber kan fremstilles med en vandig basis, der også omfatter ét eller flere dispergeringsmidler, suspensionsmidler eller opløselighedsfremmende midler, osv. Spraykompositioner kan for eksempel fremstilles som aerosoler ved anvendelse af et egnet fremdrivningsmiddel, f.eks. dichlordifluormethan eller trichlorfluormethan.

Mængden af aktiv bestanddel i de omhandlede kompositioner vil variere med den specielle forbindelse, typen af den fremstillede komposition og den særlige tilstand, for hvilken kompositionen skal anvendes. Kompositionen vil i almindelighed indeholde fra ca. 0,0001 til ca. 5,0 vægt% af forbindelsen med formlen (I). Topiske præparater vil i almindelighed indeholde 0,0001 til 2,5%, fortrinsvis 0,01 til 0,5%, og vil blive anvendt én gang daglig eller efter behov. Generelt gælder, at de omhandlede forbindelser kan inkorporeres i topiske og andre lokale kompositioner opbygget i det væsentlige som sådanne sædvanligt forekommende kompositionstyper indeholdende kendte glucocorticosteroider, ved omtrent samme (eller i tilfælde af de mest virksomme blandt de omhandlede forbindelser, ved forholdsvis lavere) dosisniveauer sammenlignet med

kendte meget aktive midler, såsom methylprednisolonacetat og beclomethason-dipropionat, eller ved betydeligt lavere dosisniveauer sammenlignet med mindre aktive kendte midler, såsom hydrocortison.

Således kan for eksempel en til behandling af astma egnet inhalationskomposition fremstilles som en aerosol med afmålt dosisenhed indeholdende en repræsentativ forbindelse for opfindelsen, såsom chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, ved på området for farmaceutiske kompositioner velkendte metoder. En sådan aerosolenhed kan indeholde en mikrokrystallinsk suspension af ovennævnte forbindelse i egnede fremdrivningsmidler (f.eks. trichlorfluormethan og dichlordifluormethan), med oliesyre eller andet egnet dispergeringsmiddel. Hver enhed indeholder typisk 10 mg af ovennævnte aktive bestanddel, hvoraf ca. 50 mikrogram frigøres ved hver påvirkning. Når der anvendes en af de mere virksomme blandt de omhandlede forbindelser, f.eks. chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat, indeholder hver enhed typisk 1 mg af den aktive bestanddel og frigør omtrent 5 mikrogram ved hver påvirkning.

Et andet eksempel på en af de omhandlede farmaceutiske kompositioner er et til behandling af mange forskellige inflammatoriske anorectale sygdomme egnet skumprodukt, der skal anvendes analt eller perianalt, og som omfatter 0,1% af en forbindelse med formlen (I), såsom chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrosta-4-en-3-on-17β-carboxylat, og 1% af et lokalanæsteticum, såsom pramoxinhydrochlorid, i en mucoadhæsiv skumbasis af propylenglycol, ethoxyleret stearylalkohol, polyoxyethylen-10-stearylether, cetylalkohol, methylparaben, propylparaben, triethanolamin og vand sammen med indifferente fremdrivningsmidler. Når der anvendes en af de mere virksomme blandt de omhandlede forbindelser, anvendes i almindelighed mindre af den aktive bestanddel, f.eks. 0,05% chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat.

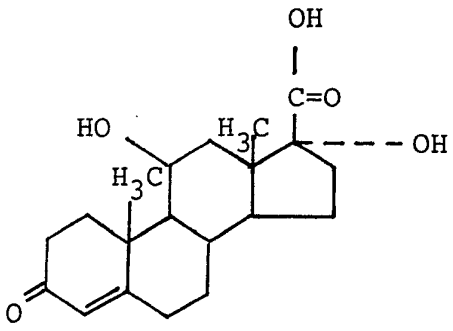
Endnu en farmaceutisk komposition blandt de omhandlede er en opløsning eller suspension, der er egnet til anvendelse som et retentions-lavement, hvoraf en enkelt dosis typisk indeholder 40 mg af en af de omhandlede forbindelser, såsom chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat (eller 20 mg af en mere virksom blandt de omhandlede forbindelser, såsom chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat) sammen med natriumchlorid, polysorbat 80 og fra 31,1 til 186,6 gram vand (idet vandet tilsættes kort før anvendelse). Suspensionen kan anvendes som et retentions-lavement eller ved kontinuert drypning flere gange ugentligt ved behandling af ulcerativ colitis.

Andre farmaceutiske kompositioner indeholdende de omhandlede forbindelser er illustreret i nedenstående eksempler.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

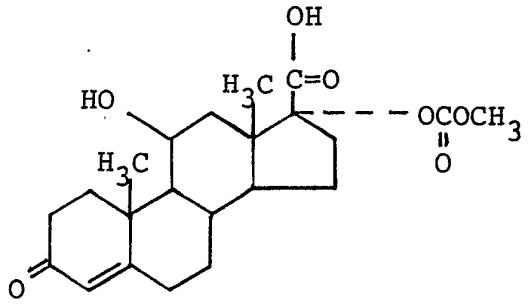
Eksempel 1

Til en opløsning af hydrocortison (15 g, 0,04 mol) i 120 ml tetrahydrofuran og 30 ml methanol ved stuetemperatur blev der sat en varm (ca. 50°C) opløsning af natriummetaperiodat (25,7 g, 0,12 mol) i 100 ml vand. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer og blev derefter koncentreret under reduceret tryk for at fjerne tetrahydrofuran og methanol. Den faste inddampningsrest blev tritureret med 50 ml vand, frafiltreret, vasket med vand og tørret i vakuum ved 50°C i 3 timer. Produktet, 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre (dvs. cortiensyre), smp. 231-234°C, vandtes i et omtrentligt udbytte på 96% (13,76 g) og kan repræsenteres ved følgende strukturformel:



Eksempel 2

Til en kold opløsning af 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre (5% vægt/volumen, 1 mol) og triethylamin (4 mol) i dichlormethan blev der sat en 50% (vægt/volumen) opløsning af methylchlorformiat (3,9 mol) i dichlormethan. Reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur over en periode på 2 timer. Triethylaminhydrochlorid-bundfaldet, der dannedes, blev frafiltreret, og filtratet blev vasket successivt med 3% natriumbicarbonat, fortyndet (~1%) saltsyre og vand. Det organiske lag blev fraskilt, tørret over magnesiumsulfat og filtreret. Filtratet blev koncentreret i vakuum til et skum. Skummet anvendtes i det næste trin (f.eks. Eksempel 3 nedenfor) eller blev chromatograferet og krystalliseret til analyse. Produktet, 11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, havde smp. 198-204°C efter chromatografi og krystallisation. IR (KBr) 3000-2800 (C-H), 1750, 1735, 1720 (C=O), 1650,1640 (C=C-C=O) cm^{-1}. Produktet kan repræsenteres ved følgende strukturformel:



Ved at anvende en ækvivalent mængde af ethylchlorformiat i stedet for det ovenfor anvendte methylchlorformiat og i det væsentlige gentage den ovennævnte fremgangsmåde vandtes 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, smp. 192-195°C efter chromatografi og krystallisation:

IR (KBr) 3500 (11β-O-H), 3000-2800 (C-H), 1740 (C=O), 1630 (C=C-C=O) cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$) δ 6,4 (1, b, COOH), 5,67 (1,s,C=CH), 4,43 (1, b, CHOH), 4,13 (2, q, J=7,5Hz, OCH_2CH_3).

Analyse: Beregnet for $C_{23}H_{32}O_7$: C: 65,69, H: 7,67

Fundet: C: 65,76, H: 7,74.

På tilsvarende måde blev der ved anvendelse af en ækvivalent mængde butylchlorformiat i stedet for det i første afsnit af dette eksempel anvendte methylchlorformiat og i det væsentlige gentagelse af den i nævnte afsnit beskrevne fremgangsmåde vundet 17α-butoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre. Slutproduktet havde efter krystallisation af tetrahydrofuran-hexan smp. 164-166°C.

Ved at anvende en ækvivalent mængde isopropylchlorformiat i stedet for det i dette eksempels første afsnit anvendte methylchlorformiat og gentage fremgangsmåden fra nævnte afsnit vandtes 11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre. Slutproduktet havde efter krystallisation af tetrahydrofuran-hexan smp. 144,5-146,5°C.

Eksempel 3

11β-Hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre blev kombineret med en ækvivalent mængde 1N natriumhydroxid i methanol, og denne opløsning blev fortyndet til 100 gange det oprindelige volumen med ethylether. Den vundne suspension blev sat i køleskab i 1 time. De dannede krystaller blev derefter frafiltreret, tørret i en vakuumexsiccator og opløst i hexamethylphosphoramid (10% vægt/volumen). En del af den resulterende opløsning indeholdende 1 mol af syresaltet, dvs. natrium-

11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, blev kombineret med 4 mol chlormethyliodid. Reaktionsblandingen holdtes ved stuetemperatur i 3 timer og blev derefter fortyndet til 10 gange det oprindelige volumen med ethylacetat. Den fortyndede reaktionsblanding blev vasket successivt med 5% natriumthiosulfat, 3% natriumbicarbonat og vand. Det organiske lag blev fraskilt, tørret med magnesiumsulfat og filtreret. Filtratet blev koncentreret i vakuum til et skum. Skummet blev renset ved krystallisation af et egnet opløsningsmiddel (ethylether eller tetrahydrofuran/hexan). Der vandtes herved chlormethyl-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 171-173°C efter krystallisation.

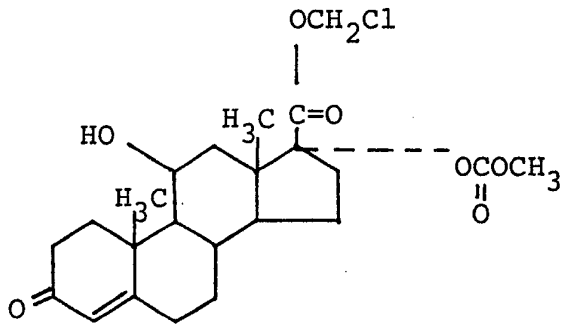
IR (KBr) 3000-2800 (C-H), 1760, 1748 (C=O), 1650 (C=C-C=O) cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$) δ 5,67 (s, 1, C=CH), 5,82, 5,62 (ABq, J=5,5Hz, 2, OCH_2Cl), 4,47 (b, 1, CHOH).

Analyse: Beregnet for $C_{23}H_{31}ClO$: C: 60,72, H: 6,87, Cl: 7,79

Fundet: C: 60,50, H: 7,06, Cl: 7,50.

Produktet er karakteriseret ved følgende strukturformel:



Ved at anvende en ækvivalent mængde 17α-ethoxycarnonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre i stedet for den ovenfor anvendte steroidsyre og i det væsentlige gentage den ovennævnte fremgangsmåde vandtes som mellemproduktsalt natrium-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-

4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 197-200°C efter krystallisation.

IR (KBr) 3600-3200 (O-H), 3000-2800 (C-H), 1763, 1740 (C=O), 1650 (C=C-C=O) cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$) δ5,7 (s, 1, C=CH), 5,81, 5,62 (ABq, J=5Hz, 2, $-OCH_2Cl$).

Analyse: Beregnet for $C_{24}H_{33}ClO_7$: C: 61,46, H: 7,09
Fundet: C: 61,58, H: 7,08.

Ved at anvende en ækvivalent mængde 17α-butoxycarnonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre i stedet for den i dette eksempels første afsnit anvendte steroidsyre og i det væsentlige gentage fremgangsmåden fra nævnte afsnit vandtes som mellemproduktsalt natrium-17α-botuxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt chlormethyl-17α-butoxycarnonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 98-100°C efter krystallisation.

IR (KBr) 3600-3300 (O-H), 3000-2800 (C-H), 1765 (O_2C=O), 1735 (OC=O), 1650 (C=C-C=O) cm^{-1}.

NMR ($CDCl_3$) δ5,80, δ5,60 (2,ABq, J=4,5Hz, $-OCH_2Cl$), 5,67 (1, s, C=CH), 4,45 (1, b, CHOH), 4,08 (2, t, J=6Hz), $O_2COCH_2-CH_2$).

Analyse: Beregnet for $C_{26}H_{37}ClO_7$: C: 62,77, H: 7,44
Cl: 7,14
Fundet: C: 62,88, H: 7,23
Cl: 7,30.

Ved at anvende en ækvivalent mængde 11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre i stedet for den i dette eksempels første afsnit anvendte steroidsyre og i det væsentlige gentage fremgangsmåden fra nævnte afsnit vandtes som mellemproduktsalt natrium-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 183,5-184,5°C efter omkrystallisation af tetrahydrofuran-hexan.

På tilsvarende måde anvendtes en ækvivalent mængde 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-

carboxylsyre i stedet for steroidsyren og en ækvivalent mængde butylchlorid i stedet for chlormethyliodidet anvendt i dette eksempels første afsnit, og fremgangsmåden fra nævnte afsnit blev i det væsentlige gentaget, men med den undtagelse, at vasketrinnet med 5% natriumthiosulfat blev udeladt. Herved vandtes som mellemproduktsalt natrium-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt butyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat. Efter krystallisation af acetone havde slutproduktet smp. 148-149°C. Efter chromatografi og krystallisation fandtes:

IR (KBr) 3600-3200 (O-H), 3000-2800 (C-H), 1750 (2 C=O), 1670 (C=C-C=O) cm^{-1}.

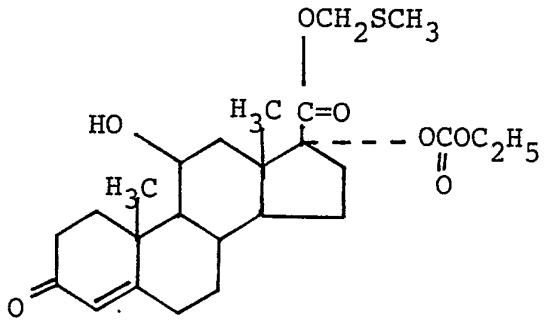
NMR ($CDCl_3$) δ5,64 (s, 1, -C=CH), 4,46 (b, 1, CHOH), 4,32-4,95 (m, 4, $COOCH_2CH_3^+$, $COOCH_2CH_2$-).

Analyse: Beregnet for $C_{27}H_{40}O_7$: C: 67,99, H: 8,39
Fundet: C: 67,76, H: 7,74.

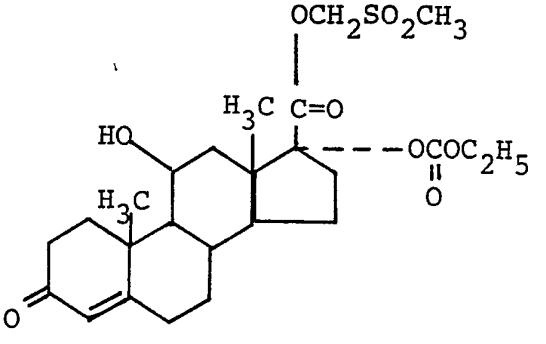
Eksempel 4

17α-Ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre (3 g, 7,13 mmol) blev behandlet med 7,13 ml 1M methanolisk natriumhydroxidopløsning, og derefter blev der tilsat 500 ml ethylether for at bevirke udfældning. Bundfaldet blev frafiltreret og tørret i en vakuumexsiccator natten over, hvorved vandtes 2,71 g (6,12 mmol) af det ønskede salt, dvs. natrium-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, som et gult pulver. Saltet blev opløst i 40 ml hexamethylphosphoramid, og der blev langsomt tilsat chlormethylsulfid (2,36 g, 24,5 mmol). I reaktionsblandingen dannedes i løbet af 1 minut et bundfald af natriumchlorid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time og blev derefter fortyndet med ethylacetat til et totalt volumen på 200 ml og vasket successivt med 3% natriumbicarbonat og vand. Det organiske lag blev fraskilt, tørret med magnesiumsulfat og filtreret. Filtratet blev koncentreret i vakuum til en olie, og olien blev chromatograferet med silica-

gel, idet der som elueringsmidler anvendtes ethylacetat, chloroform og eddikesyre. Det chromatograferede produkt blev krystalliseret af en blanding af ethylether og hexan, hvorved vandtes hvide pulveragtige krystaller af methylthiomethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 133-136°C. Dette produkt har strukturformlen:



Til en opløsning af methylthiomethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat (0,48 g, 1 mmol) i 2 ml dichlormethan blev der sat m-chlorperoxybenzoesyre (0,4 g = 0,34 g persyre, 2 mmol). En exoterm reaktion indtrådte, der hurtigt aftog. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Det dannede bundfald blev frafiltreret, og filtratet blev koncentreret i vakuum, hvorved der i form af et hvidt skum vandtes methylsulfonylmethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat. Dette produkt har strukturformlen:



NMR ($CDCl_3$): δ5,07 (s, 2, $OC\underline{H}_2SO_2$), 2,97 (s, 3, $SO_2C\underline{H}_3$).

Ved at gentage fremgangsmåden fra det foregående afsnit, men kun anvende 1 mmol m-chlorperoxybenzoesyre, vandtes methylsulfinylmethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat.

Eksempel 5A

Ved at anvende en ækvivalent mængde af et af de nedenfor anførte udgangsmaterialer i stedet for hydrocortison anvendt i Eksempel 1 og i det væsentlige gentage fremgangsmåden fra Eksempel 1 vandtes de nedenfor anførte produkter:

Udgangsmateriale	Produkt
fludrocortison	9α-fluor-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, smp. 250-253°C.
betamethason	9α-fluor-11β,17α-dihydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre, smp. 248-249°C.
dexamethason	9α-fluor-11β,17α-dihydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre, smp. 275-278,5°C.

Eksempel 5B

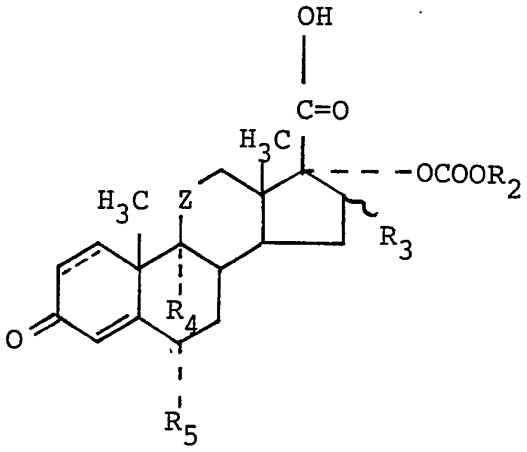
Ved at anvende en ækvivalent mængde af et af de nedenfor anførte udgangsmaterialer i stedet for det i Eksempel 1 anvendte hydrocortison og i det væsentlige gentage fremgangsmåden fra Eksempel 1 vandtes de nedenfor anførte produkter:

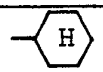
Udgangsmateriale	Produkt
cortison	17α-hydroxyandrost-4-en-3,11-dion-17β-carboxylsyre.
chlorprednison	6α-chlor-17α-hydroxyandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylsyre.
flumethason	6α,9α-difluor-11β,17α-dihydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.
fluprednisolon	6α-fluor-11β,17α-dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.
meprednison	17α-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylsyre.

Udgangsmateriale	Produkt
methylprednisolon	11β,17α-dihydroxy-6α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.
paramethason	6α-fluor-11β,17α-dihydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.
prednisolon	11β,17α-dihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.
prednison	17α-hydroxyandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylsyre.
triamcinolon	9α-fluor-11β,16α,17α-trihydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.

Eksempel 6A

Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 2 og benytte de passende reaktanter vandtes følgende hidtil ukendte mellemprodukter:



Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
6A-1	$CH_2C_6H_5$	H	H	H		4	183-184°C (ethanol)
6A-2	C_2H_5	H	F	H		4	190-191°C (THF/hexan)
6A-3	C_2H_5	β-CH_3	F	H		1,4	128-129°C (THF/hexan)
6A-4	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	143-144,5°C (THF/hexan)
6A-5	iso-C_3H_7	α-CH_3	F	H		1,4	154,5-156°C (THF/hexan)
6A-6	iso-C_4H_9	H	H	H		4	125-126°C (THF/hexan
6A-7	iso-C_3H_7	β-CH_3	F	H		1,4	171,5-172,5°C (THF/hexan)
6A-8	n-C_3H_7	H	H	H		4	156-157°C (THF/hexan)
6A-9	n-C_3H_7	α-CH_3	F	H		1,4	157-158°C (THF/hexan)
6A-10		H	H	H		4	156-157,5°C (ether/hexan)
6A-11	CH_3	α-CH_3	F	H		1,4	180-182°C (ethylacetat)
6A-12	n-C_5H_{11}	α-CH_3	F	H		1,4	138,5-139,5°C (THF/hexan)
6A-13	C_2H_5	α-CH_3	F	F		1,4	157-158°C (dek.) (THF/hexan)
6A-14	C_6H_5	α-CH_3	F	H		1,4	246-248°C (THF/hexan)
6A-15	CH_2CH_2Cl	α-CH_3	F	H		4	93-94°C (THF/hexan)

Forbindelserne 6A-1 til 6A-15 anført ovenfor kan betegnes som nedenfor anført:

6A-1: 17α-benzyloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre

6A-2: 17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre

6A-3: 17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-4: 17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-5: 9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-6: 11β-hydroxy-17α-isobutoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre

6A-7: 9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-8: 11β-hydroxy-17α-propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre

6A-9: 9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-10: 17α-cyclohexyloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre

6A-11: 9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-12: 17α-n-pentyloxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

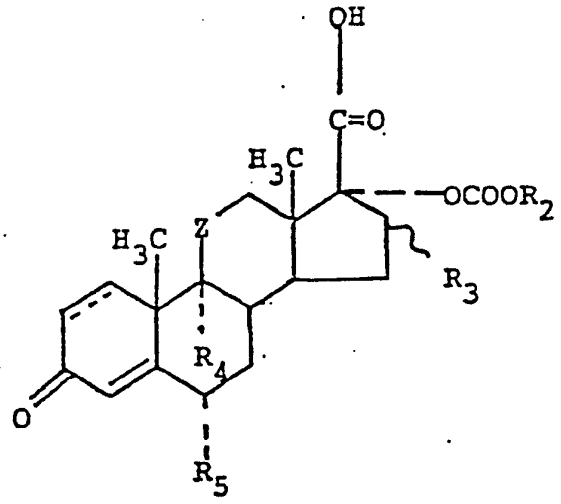
6A-13: 17α-ethoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6A-14: 17α-phenoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

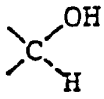
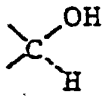
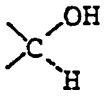
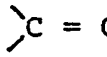
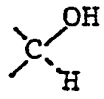
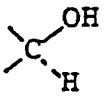
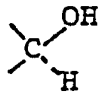
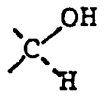
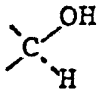
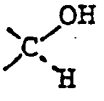
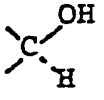
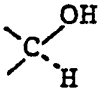
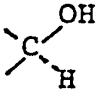
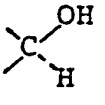
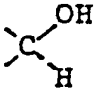
6A-15: 17α-(2-chlorethoxycarbonyloxy)-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.

Eksempel 6B

Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 2 og deri benytte de passende reaktanter vandtes følgende hidtil ukendte mellemprodukter:



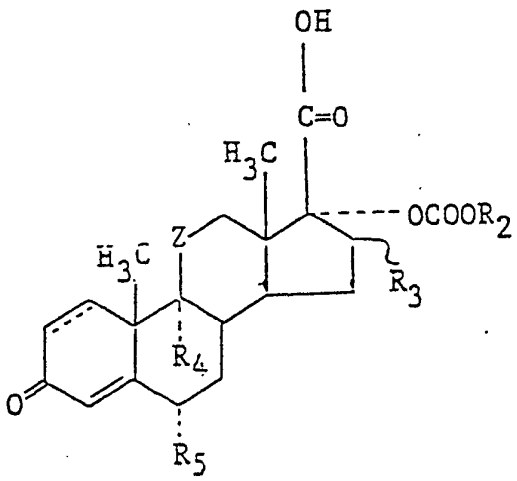
Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
6B-1	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
6B-2	CH_3	H	H	H	>C = O	4
6B-3	CH_3	H	F	H	>C(OH)H	4
6B-4	C_2H_5	α-CH_3	F	F	>C(OH)H	1,4
6B-5	C_2H_5	H	H	F	>C(OH)H	1,4
6B-6	C_2H_5	β-CH_3	H	H	>C = O	1,4
6B-7	CH_2CCl_3	H	H	H	>C(OH)H	4
6B-8	C_2H_5	α-CH_3	H	F	>C(OH)H	1,4
6B-9	C_2H_5	H	H	H	>C(OH)H	1,4
6B-10	C_2H_5	H	H	H	>C = O	1,4

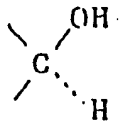
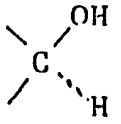
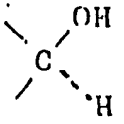
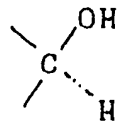
Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
6B-11	C_2H_5	α-$OCOOC_2H_5$	F	H		1,4
6B-12	CH_2Cl	α-CH_3	F	H		1,4
6B-13	CH_2CH_2Cl	α-CH_3	F	H		1,4
6B-14	C_2H_5	H	H	Cl		1,4
6B-15	C_6H_5	H	H	H		4
6B-16		H	H	H		4
6B-17		H	H	H		4
6B-18	$CH=CH_2$	H	H	H		4
6B-19	CH_2OCH_3	H	H	H		4
6B-20	CH_2SCH_3	H	H	H		4
6B-21	$CH_2CH_2NHCOCH_3$	H	H	H		4
6B-22	$CH_2CH_2OCOCH_3$	H	H	H		4
6B-23	C_2H_5	H	H	CH_3		1,4
6B-24	$CH_2SO_2CH_3$*	H	H	H		4
6B-25	CH_2SOCH_3*	H	H	H		4

*fremstillet ud fra 6B-20 ved efterfølgende omsætning med m-chlorperbenzoesyre.

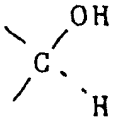
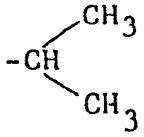
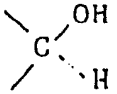
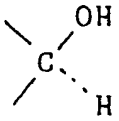
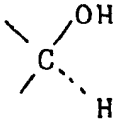
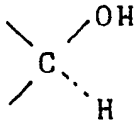
Eksempel 6C

Ved at følge fremgangsmåden fra Eksempel 2 og anvende de rette reaktanter vandtes følgende hidtil ukendte mellemproduktforbindelser:



Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
6C-1	$-CH_2CH=CH_2$	α-CH_3	F	H		1,4	227 - 229°C (THF/hexan)
6C-2	$-CH_2CH_2CH_3$	α-CH_3	F	F		1,4	148 - 155°C (dek.) (ethanol/vand)
6C-3		α-CH_3	F	F		1,4	157-159°C (ethanol/vand)
6C-4	$-C_2H_5$	α-CH_3	H	F		1,4	105-108°C (THF/n-hexan)

(fortsættes)

Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
6C-5	$-(CH_2)_2CH_3$	α-CH_3	H	F		1,4	150-152°C (THF/n-hexan)
6C-6		α-CH_3	H	F		1,4	124-127°C (THF/n-hexan)
6C-7	$-CH_3$	H	H	H		1,4	178-180°C (THF/n-hexan)
6C-8	$-CH_3$	α-CH_3	H	F		1,4	182-183°C (THF/n-hexan)
6C-9	$-C_2H_5$	H	H	H		1,4	153-156°C (THF/n-hexan)

(fortsættes)

Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
6C-10	$-CH_3$	β-CH_3	F	H		1,4	186-188°C(dek.) (THF/n-hexan)
6C-11	$-CH_2CH_2CH_3$	β-CH_3	F	H		1,4	143-144,5°C (THF/n-hexan)

De ovennævnte forbindelser har følgende betegnelser:

6C-1: 17α-allyloxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-2: 17α-n-propoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-3: 17α-isopropoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-4: 17α-ethoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-5: 17α-n-propoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-6: 17α-isopropoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-7: 17α-methoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-8: 17α-methoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

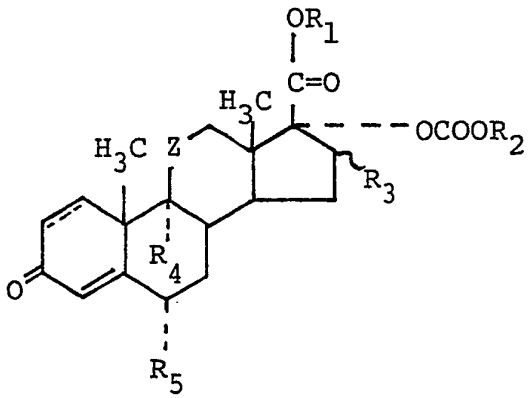
6C-9: 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

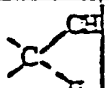
6C-10: 17α-methoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre

6C-11: 17α-n-propoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylsyre.

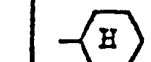
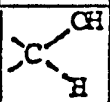
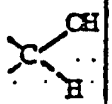
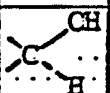
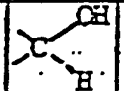
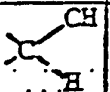
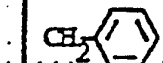
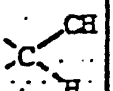
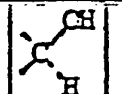
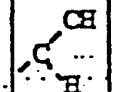
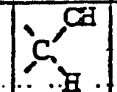
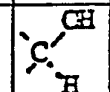
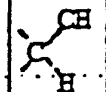
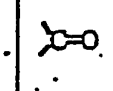
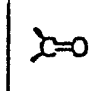
Eksempel 7A

Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 3 og deri benytte de passende reaktanter vandtes følgende forbindelser:

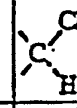
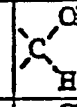
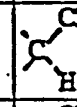
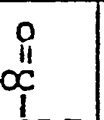
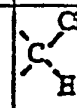
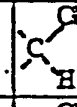
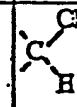
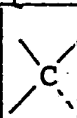
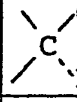
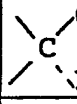
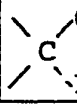


Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
7A-1	CH_2Cl	C_2H_5	H	F	H		4	228-229°C (THF/hexan)
7A-2	CH_2Cl	C_2H_5	β-CH_3	F	H		1,4	220-221°C (THF/hexan)
7A-3	CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	230-235°C (THF/hexan)
7A-4	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	H		1,4	220.5-223,5°C (THF/hexan)
7A-5	CH_2Cl	iso-C_3H_7	H	H	H		1,4	197-198°C (THF/hexan)
7A-6	CH_2Cl	C_2H_5	H	F	H		1,4	245-248°C (THF/hexan)
7A-7	CH_2Cl	iso-C_3H_7	α-CH_3	F	H		1,4	184,5-186°C (THF/hexan)
7A-8	CH_2Cl	iso-C_3H_7	β-CH_3	F	H		1,4	174-175,5°C (THF)
7A-9	CH_2Cl	iso-C_4H_9	H	H	H		4	140-141°C (THF/isopropyl-ether)

(fortsættes)

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
7A-10	CH_2Cl		H	H	H		4	148-150°C (isopropylether/hexan)
7A-11	CH_2Cl	$n\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	181-182°C (THF/hexan)
7A-12	CH_2Cl	$n\text{-}C_3H_7$	α-CH_3	F	H		1,4	176-176.5°C (THF/hexan)
7A-13	CH_3	$iso\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	211.5-213,5°C (THF/hexan)
7A-14	$CH_2OC_2H_5$	$iso\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	137-138°C (THF/hexan)
7A-15	CH_2Cl		H	H	H		4	182-183°C (ethanol)
7A-16*	CH_3 | $CHCl$	$iso\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	181-182,5°C (THF/hexan)
	CH_3 | $CHCl$	$iso\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	199-200°C (THF/hexan)
7A-17	$CH_2CO_2C_2H_5$	$iso\text{-}C_3H_7$	H	H	H		4	73-74°C (isopropylether)
7A-18*	CH_3 | $CHCl$	$iso\text{-}C_3H_7$	β-CH_3	F	H		1,4	167,5-169°C (THF/hexan)
	CH_3 | $CHCl$	$iso\text{-}C_3H_7$	β-CH_3	F	H		1,4	163-164°C (THF/hexan)
7A-19	CH_2Cl	$iso\text{-}C_3H_7$	β-CH_3	F	H		1,4	200-201°C (THF/isopropylether)
7A-20	CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	138-140°C (THF/isopropylether)

*diastereomere

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
7A-21	CH_2Cl	CH_3	α-CH_3	F	H		1,4	260-263°C (THF/hexan)
7A-22	CH_2F	iso-C_3H_7	H	H	H		4	207,5-210°C (THF/hexan)
7A-23	CH_2Cl	n-C_5H_{11}	α-CH_3	F	H		1,4	176-177°C (THF/hexan)
7A-24	CH_2Cl	C_2H_5	α-	H	F		1,4	153-154 (THF/hexan)
7A-25	CH_2F	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	239-240,5°C (THF/hexan)
7A-26	CH_2OCOCH_3	C_2H_5	H	H	H		4	NMR($CDCl_3$) δ5,76(s,2, OCH_2O), 2,01 (s,3, $COCH_3$)
7A-27	CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	F	F		1,4	195-197°C (THF/hexan)
7A-28	CH_2CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	243-245°C (THF/hexan)
7A-29	CH_3	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4	258,5-262,5°C (THF/hexan)
7A-30	CH_2CH_2Cl	iso-C_3H_7	H	H	H		4	188,5-189,5°C (THF/hexan)

De ovennævnte forbindelser kan betegnes som nedenfor anført:

7A-1: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-2: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-3: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-92-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-4: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-5: chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-6: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-7: chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-8: chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-9: chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isobutoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-10: chlormethyl-17α-cyclohexyloxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-11: chlormethyl-11β-hydroxy-17α-propoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-12: chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-13: methyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-14: ethoxymethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-15: chlormethyl-17α-benzyloxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-16: 1-chlorethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-17: ethoxycarbonylmethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-18: 1-chlorethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-19: chlormethyl-9α-fluor-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat

7A-20: chlormethyl-9α-fluor-17α-isopropoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat

7A-21: chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-22: fluormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-23: chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-pentyloxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-24: chlormethyl-16α,17α-di(ethoxycarbonyloxy)-6α-fluor-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-25: fluormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-26: acetoxymethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat

7A-27: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

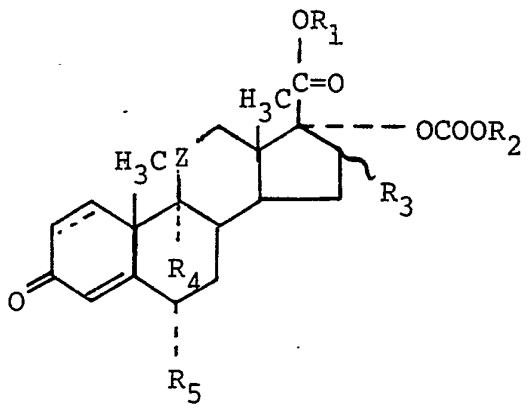
7A-28: 2-chlorethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

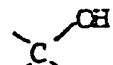
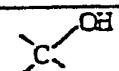
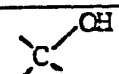
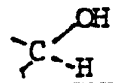
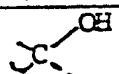
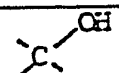
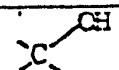
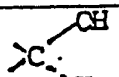
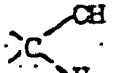
7A-29: methyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7A-30: 2-chlorethyl-17α-isopropoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat.

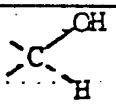
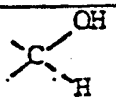
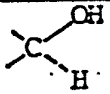
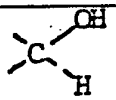
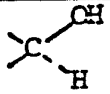
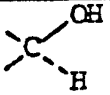
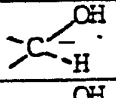
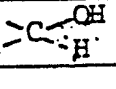
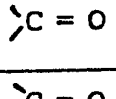
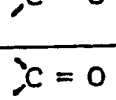
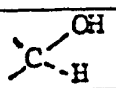
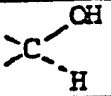
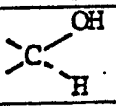
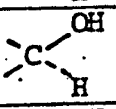
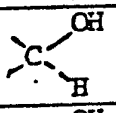
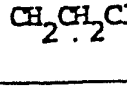
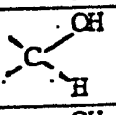
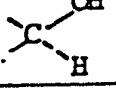
Eksempel 7B

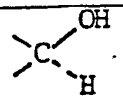
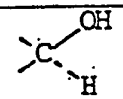
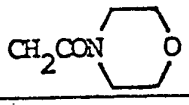
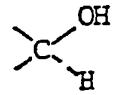
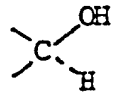
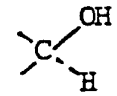
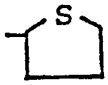
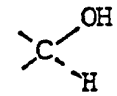
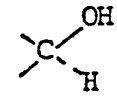
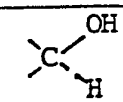
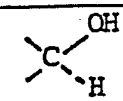
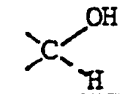
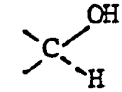
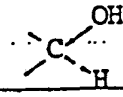
Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 3 eller Eksempel 4 og deri benytte de passende reaktanter vandtes de følgende forbindelser:

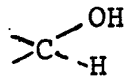
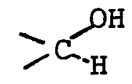


Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
7B-1	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H		4
7B-2	C_4H_9	$CH_2C_6H_5$	H	H	H		4
7B-3	$CH_2OOOC_2H_5$	C_2H_5	H	H	H		4
7B-4	CH_2OOOCH_3	C_2H_5	H	H	H		4
7B-5	CH_2Cl	C_6H_5	H	H	H		4
7B-6	CH_2Cl		H	H	H		4
7B-7	CH_2Cl	CH_2SCH_3	H	H	H		4
7B-8	C_4H_9	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
7B-9	CH_2Cl	CH_3	H	H	H	>C = O	4
7B-10	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
7B-11	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
7B-12	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
7B-13	CH_2SOCH_3	C_2H_5	H	H	H	>C = O	4
7B-14	CH_2Cl	CH_3	H	F	H		4
7B-15	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	F	H		4

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
7B-16	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	F	H		4
7B-17	CH_2SCH_3	C_2H_5	β-CH_3	F	H		1,4
7B-18	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	β-CH_3	F	H		1,4
7B-19	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	Cl	C = O	1,4
7B-20	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	Cl	C = O	1,4
7B-21	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	Cl	C = O	1,4
7B-22	CH_2SCH_3	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4
7B-23	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	α-CH_3	F	H		1,4
7B-24	CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	F	F		1,4
7B-25	CH_2SCH_3	C_2H_5	α-CH_3	F	F		1,4
7B-26	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	α-CH_3	F	F		1,4
7B-27	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	F		1,4
7B-28	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	F		1,4
7B-29	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	F		1,4
7B-30	CH_2Cl	C_2H_5	β-CH_3	H	H	C = O	1,4
7B-31	CH_2SCH_3	C_2H_5	β-CH_3	H	H	C = O	1,4
7B-32	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	β-CH_3	H	H	C = O	1,4

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
7B-33	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	CH_3		1,4
7B-34	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	CH_3		1,4
7B-35	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	CH_3		1,4
7B-36	CH_2Cl	C_2H_5	α-CH_3	H	F		1,4
7B-37	CH_2SCH_3	C_2H_5	α-CH_3	H	F		1,4
7B-38	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	α-CH_3	H	F		1,4
7B-39	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	H		1,4
7B-40	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	H		1,4
7B-41	CH_2Cl	C_2H_5	H	H	H		1,4
7B-42	CH_2SCH_3	C_2H_5	H	H	H		1,4
7B-43	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	H	H	H		1,4
7B-44	CH_2Cl	C_2H_5	α-$OCOOC_2H_5$	F	H		1,4
7B-45	CH_2SCH_3	C_2H_5	α-$OCOOC_2H_5$	F	H		1,4
7B-46	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5	α-$OCOOC_2H_5$	F	H		1,4
7B-47	CH_2Cl	C_2H_5	α-OH	H	F		1,4
7B-48	CH_2Cl		α-CH_3	F	H		1,4
7B-49	CH_2Cl	CH_2CH_2Cl	α-CH_3	F	H		1,4
7B-50	CH_3	CH_2Cl	α-CH_3	F	H		1,4

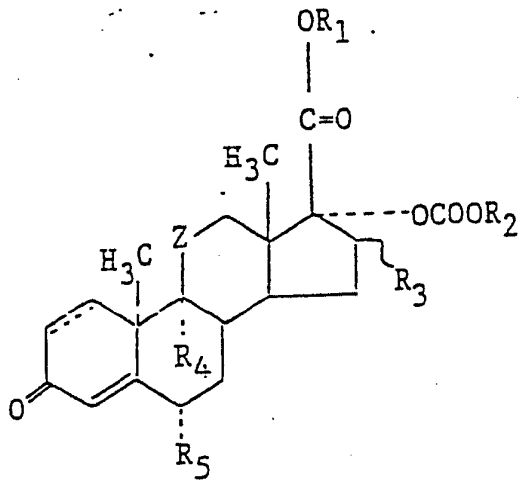
Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
7B-51	C_4H_9	CH_2CCl_3	H	H	H		4
7B-52	$CH_2CON(C_2H_5)_2$	C_2H_5	H	H	H		4
7B-53		CH_3	H	H	H		4
7B-54	C_6H_5	C_2H_5	H	H	H		4
7B-55	$CH_2C_6H_5$	CH_3	H	H	H		4
7B-56		C_2H_5	H	H	H		4
7B-57	CH_2Cl		H	H	H		4
7B-58	CH_2Cl	$CH=CH_2$	H	H	H		4
7B-59	CH_2Cl	CH_2OCH_3	H	H	H		4
7B-60	CH_2Cl	$CH_2CH_2NHCOOCH_3$	H	H	H		4
7B-61	CH_2Cl	$CH_2CH_2OCOOCH_3$	H	H	H		4
7B-62		C_2H_5	H	H	H		4

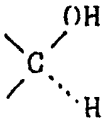
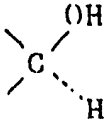
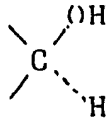
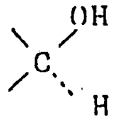
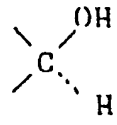
Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ
7B-63	CH_2Cl	$CH_2SO_2CH_3$*	H	H	H		4
7B-64	CH_2Cl	CH_2SOCH_3*	H	H	H		4

*fremstillet ud fra henholdsvis Eksempel 6B-24 og Eksempel 6B-25 ved omsætning med $ClCH_2I$, eller ud fra Eksempel 7B-7 ved omsætning med m-chlorperbenzoesyre.

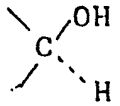
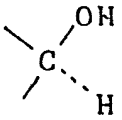
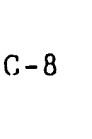
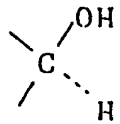
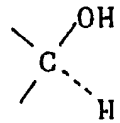
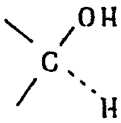
Eksempel 7C

Ved at følge fremgangsmåden fra Eksempel 3 og anvende de rette reaktanter vandtes følgende forbindelser:

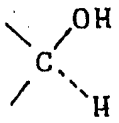
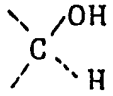
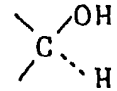


Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
7C-1	$-CH_2Cl$	$-CH(CH_3)_2$	α-CH_3	F	F		1,4	222 - 224°C (THF/hexan)
7C-2	$-CH_2Cl$	$-CH_2CH_2CH_3$	α-CH_3	F	F		1,4	180,5 - 181,5°C (THF/hexan)
7C-3	$-CH_2F$	$-CH_2CH_2CH_3$	α-CH_3	F	H		1,4	165 - 165,5°C (THF/hexan)
7C-4	$-CH_2CH_2Cl$	$-CH(CH_3)_2$	H	H	H		1,4	188,5 - 189,5°C (THF/hexan)
7C-5	$-CH_3$	$-CH_2CH_2Cl$	α-CH_3	F	H		1,4	223 - 227°C (isopropanol)

(fortsættes)

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z		smp.
7C-6	$-CH_2Cl$	$-C_2H_5$	α-CH_3	H	F		1,4	153,5-154,5°C (THF/n-hexan)
7C-7	$-CH_2Cl$	$-(CH_2)_2CH_3$	α-CH_3	H	F		1,4	98,5-99,5°C (ethylacetat/n-hexan)
7C-8	$-CH_2Cl$		α-CH_3	H	F		1,4	124,5-126°C (ethylacetat/n-hexan)
7C-9	$-CH_2Cl$	$-(CH_2)_2CH_3$	H	H	H		1,4	180,5-181,5°C (THF/n-hexan)
7C-10	$-CH_2Cl$	$-CH_3$	H	H	H		1,4	235-237°C (THF/n-hexan)

(fortsættes)

Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	smp.
7C-11	$-CH_2Cl$	$-CH_3$	α-CH_3	H	F		1,4	244,5-245,5°C (THF/n-hexan)
7C-12	$-CH_2Cl$	$-CH_3$	β-CH_3	F	H		1,4	236-236,5°C (THF/n-hexan)
7C-13	$-CH_2Cl$	$-CH_2CH_2CH_3$	β-CH_3	F	H		1,4	183,5-184°C (THF/n-hexan)

De ovennævnte forbindelser har følgende betegnelser:

7C-1: chlormethyl-17α-isopropoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-2: chlormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-6α,9α-difluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-3: fluormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-4: 2-chlorethyl-17α-isopropoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-5: methyl-17α-(2-chlorethoxy)carbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-6: chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-7: chlormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-8: chlormethyl-17α-isopropoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-9: chlormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-10: chlormethyl-17α-methoxycarbonyloxy-11β-hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-11: chlormethyl-17α-methoxycarbonyloxy-6α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-12: chlormethyl-17α-methoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

7C-13: chlormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat.

Eksempel 8

En ækvivalent mængde 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre anvendtes i stedet for 11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre-udgangsmaterialet anvendt i Eksempel 3, og fremgangsmåden fra første afsnit i nævnte eksempel blev i det væsentlige gentaget. Herved vandtes som mellemproduktsalt natrium-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 184-186°C (omkrystallisation af tetrahydrofuran-ether-hexan).

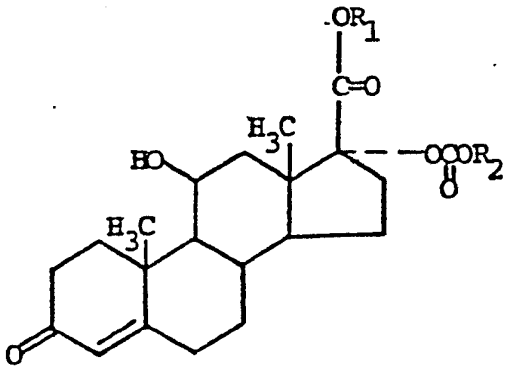
Eksempel 9

En ækvivalent mængde af 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre blev anvendt i stedet for 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre-udgangsmaterialet anvendt i Eksempel 4, og fremgangsmåden fra første afsnit af nævnte eksempel blev i det væsentlige gentaget. Herved vandtes som mellemproduktsalt natrium-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og som slutprodukt methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat.

Ved at anvende en ækvivalent mængde af methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat i stedet for methylthiomethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylatet anvendt i andet afsnit af Eksempel 4 og i det væsentlige gentage fremgangsmåden anført i nævnte afsnit vandtes methylsulfonylmethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat.

Eksempel 10A

Fremgangsmåden fra hvert afsnit af Eksempel 2 blev i det væsentlige gentaget, idet der anvendtes en ækvivalent mængde af hver af de følgende udgangsmaterialer i stedet for de i Eksempel 2 anvendte steroider: chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat. Der vandtes de følgende bløde, anti-inflammatoriske midler med formlen (I):

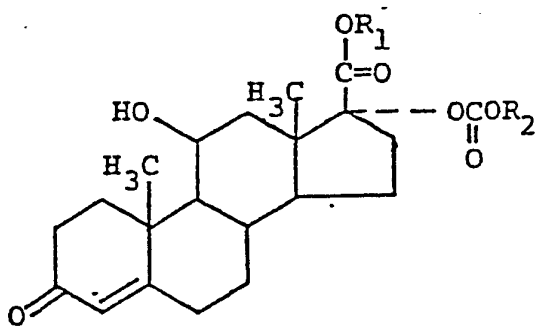


Forbindelse nr.	R_1	R_2	smp.
10A-1	CH_2Cl	CH_3	171-173°C
10A-2	CH_2Cl	C_2H_5	197-200°C (THF/hexan)
10A-3	CH_2SCH_3	C_2H_5	137,5-138°C (ether/hexan)
10A-4	CH_2Cl	C_4H_9	99,5-102°C (THF/hexan)
10A-5	CH_2Cl	iso-C_3H_7	183,5-184,5°C (THF/hexan)
10A-6*	CH_2Cl	iso-C_4H_9	140-141°C (THF/isopropylether)

*der anvendtes isobutylchlorformiat som alkylchlorformiat-reaktant.

Eksempel 10B

Fremgangsmåden fra hvert afsnit af Eksempel 2 blev i det væsentlige gentaget, idet der anvendtes en ækvivalent mængde af hvert af følgende udgangsmaterialer i stedet for de i Eksempel 2 anvendte steroider: methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat og methylsulfonylmethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat. Der vandtes de følgende bløde, antiinflammatoriske midler med formlen (I):

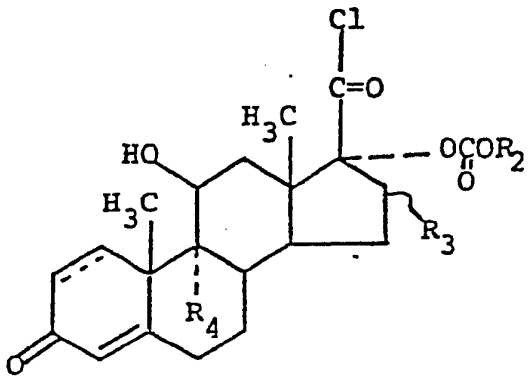


Forbindelse nr.	R_1	R_2
10B-1	CH_2SCH_3	CH_3
10B-2	CH_2SCH_3	C_4H_9
10B-3	CH_2SCH_3	i-C_3H_7
10B-4	$CH_2SO_2CH_3$	CH_3
10B-5	$CH_2SO_2CH_3$	C_2H_5
10B-6	$CH_2SO_2CH_3$	C_4H_9
10B-7	$CH_2SO_2CH_3$	i-C_3H_7

Andre repræsentative forbindelser, f.eks. forbindelserne fra Eksempel 7A og Eksempel 7B, kan ligeledes fremstilles ved fremgangsmåderne fra eksemplerne 8-10.

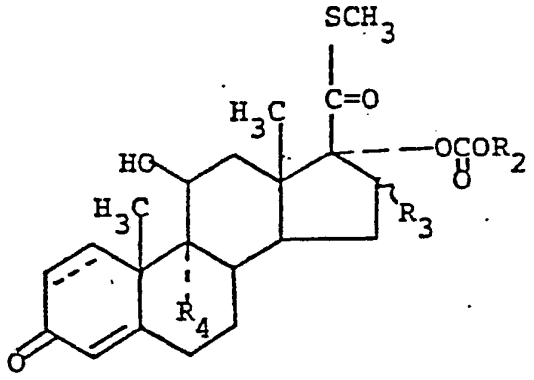
Eksempel 11

Produkterne fra Eksempel 2 og Eksempel 6A-4 fik hver lov at reagere først med diethylchlorphosphat og derefter med CH_3SNa i chloroform i ca. 6 timer. Der vandtes de følgende mellemprodukter i det første trin:



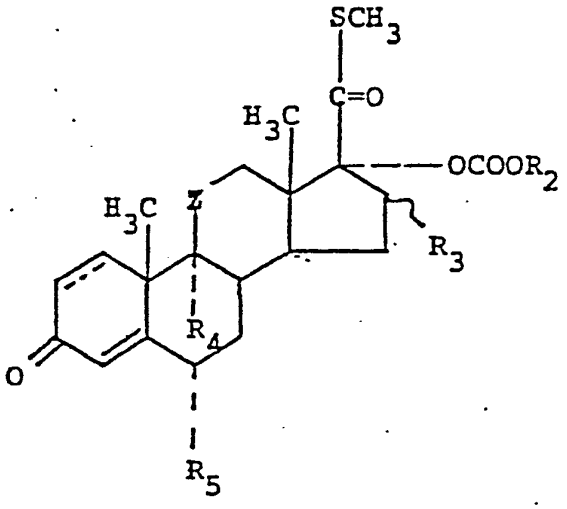
R_2	R_3	R_4	Δ
CH_3	H	H	4
C_2H_5	H	H	4
C_4H_9	H	H	4
$i\text{-}C_3H_7$	H	H	4
C_2H_5	α-CH_3	F	1,4

og de følgende forbindelser med formlen (I) vandtes i det andet trin:



R_2	R_3	R_4	Δ
CH_3	H	H	4
C_2H_5	H	H	4
C_4H_9	H	H	4
$i\text{-}C_3H_7$	H	H	4
C_2H_5	α-CH_3	F	1,4

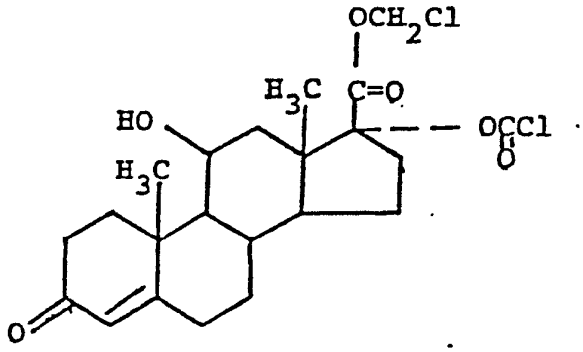
Når de øvrige produkter fra Eksempel 6A og dem fra Eksempel 6B blev behandlet ved ovennævnte fremgangsmåde, vandtes de tilsvarende forbindelser med formlen:



hvor de forskellige strukturelle parametre repræsenteret ved R_2, R_3, R_4, R_5, Z og den stiplede linie er identiske med dem i forbindelserne 6A-1 - 6A-3, 6A-5 - 6A-11 og 6B-1 - 6B-25 i Eksempel 6A og Eksempel 6B.

Eksempel 12

Chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat (0,01 mol) blev opløst i toluen (100 ml), og opløsningen blev afkølet til ca. 0°C. Phosgen blev derefter boblet ind i opløsningen, idet reaktionsblandingen holdtes ved lav temperatur, indtil reaktionen var fuldendt (ca. 2 timer). Opløsningsmidlet og overskud af phosgen blev fjernet ved fordampning, hvorved der som inddampningsrest vandtes den rå 17α-chlorcarbonyloxy-forbindelse med formlen:



Mellemproduktet (0,01 mol) vundet ovenfor blev derefter kombineret med ethanol (0,02 mol) indeholdende 2,6-dimethylpyridin (0,01 mol) og fik lov at reagere ved stuetemperatur i 6 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum blev det ønskede chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat isoleret fra reaktionsblandingen. Forbindelsen havde smp. 197-200°C efter krystallisation.

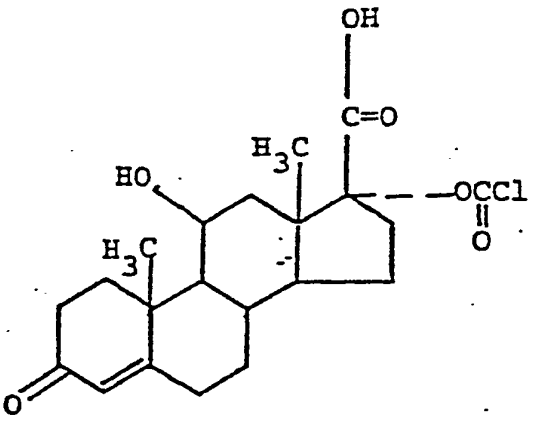
Ved at anvende en ækvivalent mængde af methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat i stedet for chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylatet anvendt ovenfor og i det væsentlige gentage den foregående fremgangsmåde vandtes methylthiomethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-

on-17β-carboxylat, smp. 133-136°C efter krystallisation. Denne forbindelse kan derefter, om ønsket, omdannes til den tilsvarende sulfonyl- eller sulfinyl-forbindelse som beskrevet i Eksempel 4.

Andre repræsentative forbindelser, f.eks. forbindelserne fra Eksempel 3, afsnit 1, 3, 4 og 5, og forbindelserne fra Eksempel 7A og Eksempel 7B kan fremstilles på lignende måde ved omsætning af de tilsvarende 17α-hydroxy-17β-carboxylater med de pågældende alkoholer, omfattende, når påkrævet, påfølgende behandling med m-chlor-peroxybenzoesyre som i Eksempel 4.

Eksempel 13

Fremgangsmåden fra første afsnit af Eksempel 12 blev gentaget med den undtagelse, at en ækvivalent mængde af 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre anvendtes i stedet for chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylatet. Det herved vundne rå mellemprodukt har formlen:



Dette mellemprodukt blev derefter underkastet fremgangsmåden fra andet afsnit i Eksempel 12, hvorved vandtes 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, der var identisk med produktet fra Eksempel 2, afsnit 2.

De andre forbindelser fra eksemplerne 2, 6A og 6B kan fremstilles ved anvendelse af samme almene fremgangsmåde.

Eksempel 14

Chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat (0,02 mol) blev kombineret med diethylcarbonat (0,2 mol) indeholdende 20 mg p-toluensulfonsyre. Reaktionsblandingen holdtes ved stuetemperatur i 4 timer og blev derefter opvarmet til ca. 80-85°C. Det resterende ethanol, der dannedes, blev fjernet ved destillation ved reduceret tryk. Som inddampningsrest vandtes rå chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 197-200°C efter krystallisation.

Ved at anvende en ækvivalent mængde af methylthiomethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat i stedet for chlormethyl-11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylatet anvendt ovenfor og i det væsentlige gentage den foregående fremgangsmåde vandtes methylthiomethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 133-136°C. Denne forbindelse kan, om ønsket, omdannes til den tilsvarende sulfonyl- eller sulfinyl-forbindelse som beskrevet i Eksempel 4.

Andre repræsentative forbindelser, f.eks. forbindelserne fra Eksempel 3, afsnit 1, 3, 4 og 5, og forbindelserne fra Eksempel 7A og Eksempel 7B, kan fremstilles på lignende måde ved omsætning af de tilsvarende 17α-hydroxy-17β-carboxylater med de pågældende carbonater af typen R_2OCOR_2 (omfattende, når påkrævet, påfølgende behandling med m-chlorperoxybenzoesyre som i Eksempel 4).

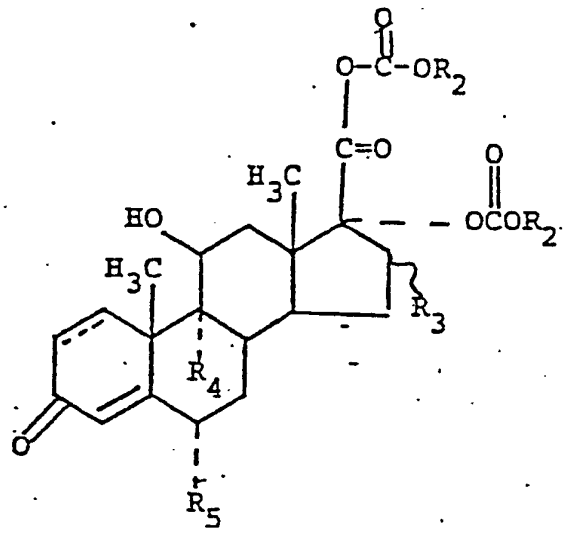
Eksempel 15

Til en opløsning af 8,7 g 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre og 9,6 ml triethylamin i 100 ml tør dichlormethan blev der dråbevis ved 0-5°C sat 10 g ethylchlorformiat. Reaktionsblandingen fik lov til gradvis at opvarme til stuetemperatur, og det uopløselige materiale blev frafiltreret. Filtratet blev vasket successivt med 3% vandig natriumbicarbonat, 1% saltsyre og vand og blev derefter tørret over vandfrit magnesiumsul-

fat. Opløsningsmidlet blev koncentreret under reduceret tryk, og inddampningsresten blev krystalliseret, hvorved vandtes 10,5 g ethoxycarbonyl-17α-eethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, smp. 158-159°C.

Eksempel 16

Ved at benytte den almene fremgangsmåde beskrevet i Eksempel 15 og deri anvende de egnede reaktanter vandtes de følgende yderligere forbindelser:



Forbindelse nr.	R_2	R_3	R_4	R_5	Δ	smp.
16-A	$-CH_2CH_3$	H	F	H	4	110-111°C (THF-isopropylether)
16-B	iso-C_3H_7	H	H	H	4	200-203°C
16-C	$-CH_2CH_2CH_3$	H	H	H	4	142-143°C (THF)

Eksempel 17

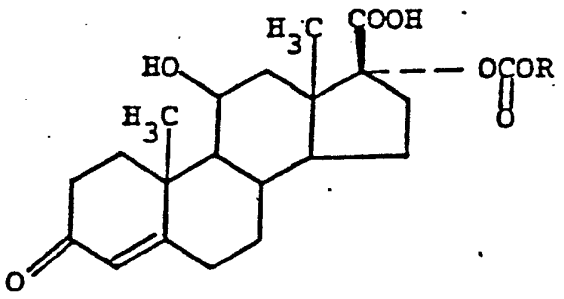
Til en opløsning af 9,8 g ethoxycarbonyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat i 100 ml tetrahydrofuran og 120 ml ethanol blev der sat 42 ml 5% vandig natriumbicarbonat. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i ca. 30 timer og indstillet på pH 2-3 ved tilsætning af 1N saltsyre. Det uopløselige materiale

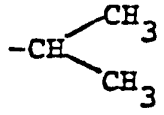
blev frafiltreret. Omkrystallisation af en blanding af tetrahydrofuran og n-hexan gav 6 g 17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre med smp. 192-195°C.

Den i Eksempel 2, første afsnit, vundne forbindelse og forbindelserne fra Eksempel 6A kan fremstilles ved at anvende samme fremgangsmåde som ovenfor og i stedet benytte de egnede reaktanter.

Eksempel 18

Ved at benytte den almene fremgangsmåde beskrevet i Eksempel 17 og deri anvende de egnede reaktanter vandtes de følgende forbindelser:



Forbindelse nr.	R	smp.
18-A		144,5-146,5°C (THF/hexan)
18-B	$-(CH_2)_3CH_3$	164-166°C (THF/hexan)

Eksempel 19

Til en opløsning af 8,7 g 11β,17α-dihydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre og 10 g triethylamin i 100 ml dichlormethan blev der dråbevis i løbet af 1-1,5 time og under isafkøling sat en opløsning af 13,2 g n-propylchlorformiat i 20 ml dichlormethan. Reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur i løbet af 2 timer og blev derefter vasket successivt med 3% vandig natrium-

bicarbonat, 1N saltsyre og vand og tørret over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev koncentreret under reduceret tryk. Krystallisation af en blanding af ether og n-hexan gav 10,5 g propoxycarbonyl-11β-hydroxy-17α-propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat, der blev opløst i 40 ml pyridin. Til denne opløsning blev der dråbevis i løbet af 1-1,5 time sat 300 ml vand. Blandingen blev omrørt én time og indstillet på pH 2-2,5 ved tilsætning af koncentreret saltsyre under isafkøling. Blandingen blev derefter ekstraheret med chloroform, vasket successivt med 1N saltsyre og vand og derefter tørret over natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev koncentreret under reduceret tryk, og inddampningsresten blev omkrystalliseret af en blanding af acetone og tetrahydrofuran, hvorved vandtes 7,7 g 11β-hydroxy-17α-propoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylsyre, smp. 156-157°C.

Eksempel 20

Ved at benytte den almene fremgangsmåde beskrevet i Eksempel 19, men anvende de egnede udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser, vandtes de øvrige forbindelser fra Eksempel 6A.

Eksempel 21

Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat (2 g) blev opløst i vandfri dichlormethan (200 ml), og pyridiniumchlorformiat (3,5 g) blev tilsat ved stuetemperatur under omrøring. Den resulterende blanding blev omrørt i 24 timer, hvorefter opløsningsmidlet blev koncentreret under reduceret tryk ved ca. 10-20°C. Inddampningsresten blev underkastet søjlechromatografi på silicagel (Kiesel gel 60) under anvendelse af chloroform som elueringsmiddel, efterfulgt af omrkystallisation af en blanding af tetrahydrofuran og isopropylether, hvorved vandtes chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-16α-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat i et

udbytte på 1,7 g, smp. 138-140°C.

Eksempel 22

Ved en fremgangsmåde svarende til den i Eksempel 21 beskrevne vandtes chlormethyl-9α-fluor-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3,11-dion-17β-carboxylat, smp. 200-201°C.

Eksempel 23

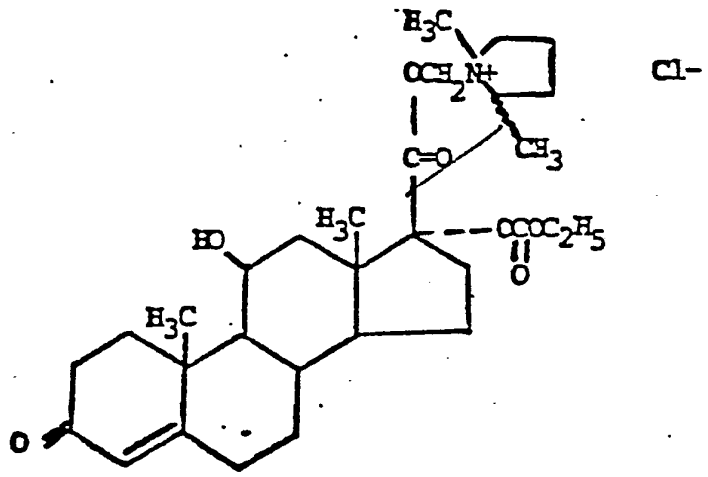
Ved at benytte den almene fremgangsmåde fra Eksempel 3, men deri anvende de egnede reaktanter, vandtes methyl-17α-(2-chlorethoxy)carbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat. Dette produkt havde efter omkrystallisation af isopropanol smp. 223-227°C.

Eksempel 24

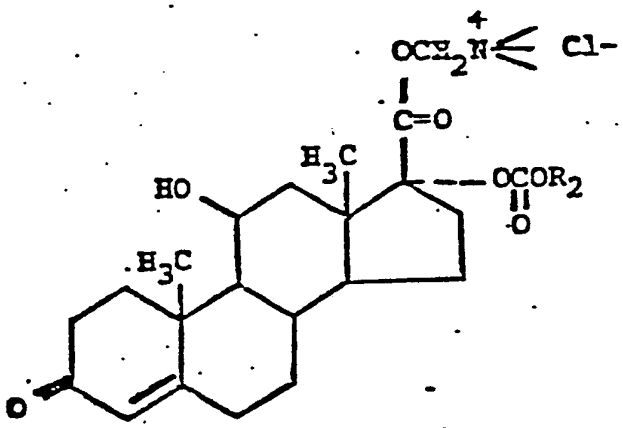
Ved samme almene fremgangsmåde som i Eksempel 3 vandtes 2-chlorethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat. Dette produkt havde efter omkrystallisation af tetrahydrofuran-hexan smp. 243-245°C.

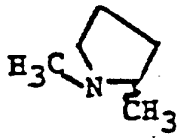
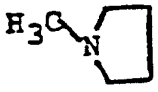
Eksempel 25

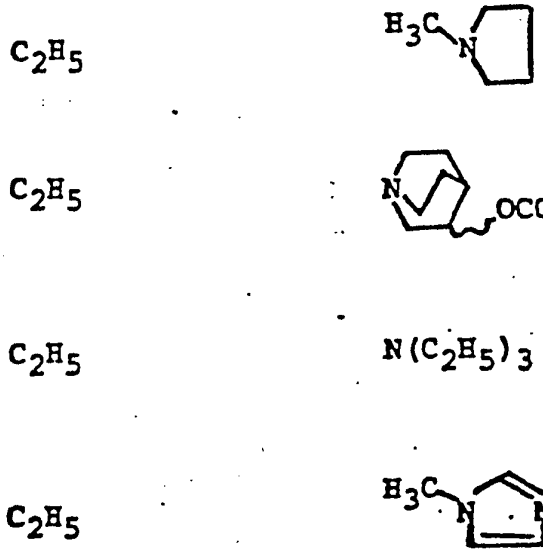
Chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat (0,01 mol) og 1,2-dimethylpyrrolidin (0,01 mol) blev opløst i acetonitril (80 ml) og opvarmet til tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen holdtes ved denne temperatur under omrøring i ca. 4 timer. Ca. 65 ml acetonitril blev fjernet, og derefter blev blandingen afkølet til stuetemperatur, og overskud af ethylether blev tilsat for at fremkalde fældning. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket og tørret i vakuum, hvorved vandtes det ønskede kvaternære ammoniumsalt med formlen:



På analog måde vandtes ved anvendelse af de egnede steroid- og amin-udgangsmaterialer ved den foregående almene fremgangsmåde de følgende yderligere omhandlede kvaternære ammoniumsalte:



R_2	N ≤
CH_3	
$i\text{-}C_3H_7$	$N(C_2H_5)_3$
C_4H_9	



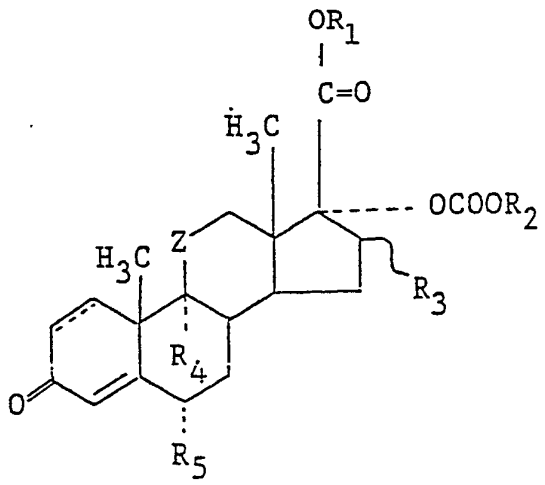
Eksempel 26

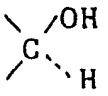
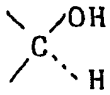
Til en opløsning af 3 g chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat i 100 ml acetonitril blev der sat 7,9 g (10 gange molmængde) af AgF, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 12 dage, idet reaktionssystemet blev afskærmet fra lyset.

Derefter blev reaktionsblandingen filtreret, og det faste stof på filtret blev vasket grundigt med ethylacetat. Filtratet og ethylacetatopløsningen blev samlet, og blandingen blev vasket med vand og en mættet vandig natriumchloridopløsning og tørret over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlerne blev afdestilleret, hvorved vandtes 2 g krystallinsk råprodukt. Produktet blev underkastet præparativ tyndtlagschromatografi (Silicagel 60f254, Merck) under anvendelse af en blanding af chloroform og methanol (15:1) som elueringsmiddel. Produktet blev derefter omkrystalliseret af en blanding af tetrahydrofuran og n-hexan, hvorved vandtes 180 g fluormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat som farveløse nåle, smp. 207,5-210°C.

Eksempel 27

Ved at følge fremgangsmåden fra Eksempel 26 og anvende de rette reaktanter vandtes de følgende forbindelser:



Forbindelse nr.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Z	Δ	Smp.
29-1	$-CH_2F$	$-C_2H_5$	α-CH_3	F	H		1,4	239-240,5°C (THF/hexan)
29-2	$-CH_2F$	$-CH_2CH_2CH_3$	α-CH_3	F	H		1,4	165-165,5°C (THF/hexan)

De ovennævnte forbindelser har følgende betegnelser:

29-1: fluormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat

29-2: fluormethyl-17α-n-propoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat.

Eksempel 28

Salve

Forbindelse med formel (I), f.eks. chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-11β-hydroxyandrost-4-en-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-androst-4-en-3-on-17β-carboxylat	0,2 vægt%
Flydende paraffin	10,0 vægt%
Hvid, blød paraffin	89,8 vægt%

Pille mod aphthøs ulcus

Forbindelse med formlen (I), som ovenfor	0,25 mg
Lactose	69,90 mg
Acacia	3,00 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg

Retentions-lavement

Forbindelse med formlen (I), som ovenfor	0,001%	vægt/vol.
Tween 80	0,05%	vægt/vol.
Ethanol	0,015%	vægt/vol.
Propylparaben	0,02%	vægt/vol.
Methylparaben	0,08%	vægt/vol.
Destilleret vand	til 100	volumen

Øjendråber

Forbindelse med formel (I), som ovenfor	0,1%	vægt/vol.
Tween 80	2,5%	vægt/vol.
Ethanol	0,75%	vægt/vol.
Benzalkoniumchlorid	0,02%	vægt/vol.
Phenylethanol	0,25%	vægt/vol.
Natriumchlorid	0,60%	vægt/vol.
Injektionsvand	til 100	volumen

Eksempel 29

Salve

Forbindelse med formlen (I), f. eks. chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,025	vægt%
Flydende paraffin	10,175	vægt%
Hvid, blød paraffin	89,8	vægt%

Pille mod aphthøs ulcus

Forbindelse med formlen (I), f. eks. chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-17α-ethoxycarbonyloxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,1	mg
Lactose	69,90	mg
Acacia	3,00	mg
Magnesiumstearat	0,75	mg

Retentions-lavement

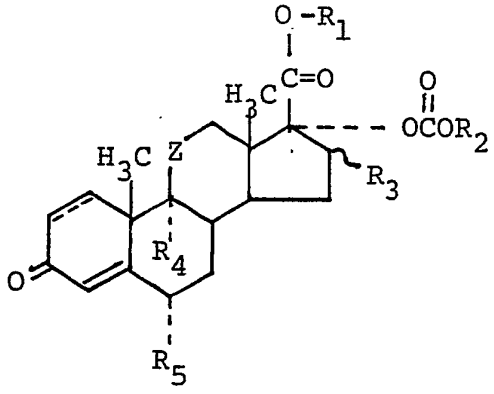
Forbindelse med formlen (I), f. eks. chlormethyl-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-isopropoxycarbonyloxy-16β-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat	0,001%	vægt/vol.
Tween 80	0,05%	vægt/vol.
Ethanol	0,015%	vægt/vol.
Propylparaben	0,02%	vægt/vol.
Methylparaben	0,08%	vægt/vol.
Destilleret vand	til 100	volumen

Øjendråber

Forbindelse med formlen (I), f. eks. chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16α-methyl-17α-propoxy-carbonyloxyandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat eller chlormethyl-9α-fluor-11β-hydroxy-17α-methoxycarbonyloxy-16α-methylandrosta-1,4-dien-3-on-17β-carboxylat		0,025%	vægt/vol.
Tween 80		2,5%	vægt/vol.
Ethanol		0,75%	vægt/vol.
Benzalkoniumchlorid		0,02%	vægt/vol.
Phenylethanol		0,25%	vægt/vol.
Natriumchlorid		0,60%	vægt/vol.
Injektionsvand	til 100		volumen

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af lokalt antiinflammatorisk aktive 17α-carbonat-androst-4-en-3-on-17β-carboxylsyreestere, der in vivo nedbrydes til ikke toksiske metalbolitter, og som har den almene formel (I)



(I)

hvor:

R_1 er C_1-C_6-alkyl eventuelt substitueret med et eller flere halogenatomer, eller $-CH_2COO(C_1-C_6\text{-alkyl})$, eller R_1 er $-CH_2-Y-(C_1-C_6\text{-alkyl})$, hvor Y er -S-, -SO-, $-SO_2-$ eller -O-, eller R_1 er

$$-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{O}}C(C_1-C_6\text{-alkyl}),$$

R_2 er C_1-C_6-alkyl, der eventuelt er substitueret med et eller flere halogenatomer, C_3-C_8-cycloalkyl, eller benzyl,

R_3 er hydrogen, α-methyl, β-methyl, eller α- eller β-$OCOR_2$, hvor R_2 er som ovenfor defineret,

R_4 er hydrogen, fluor eller chlor,

R_5 er hydrogen, fluor eller chlor,

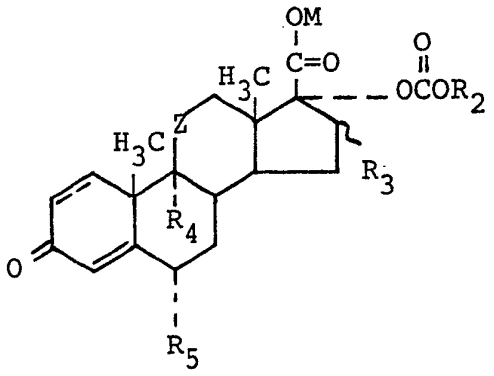
Z er carbonyl eller β-hydroxymethylen, og

den stiplede linie i ring A angiver, at 1,2-bindingen er mættet eller umættet,

eller kvaternære ammoniumsalte af forbindelser med formlen (I), hvor mindst den ene af R_1 og R_2 er en halogensubstitueret alkylgruppe,

k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med formlen:



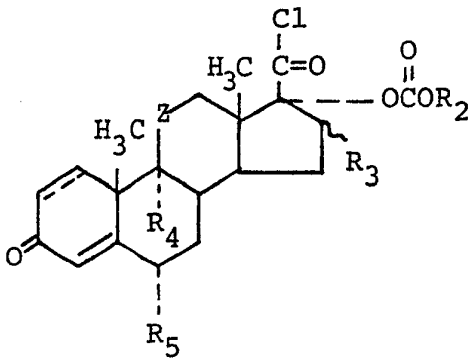
IV

hvor R_2, R_3, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, og M er et alkalimetal, jordalkalimetal/2, thallium eller NH_4, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_1W$$

hvor R_1 er som defineret for formlen I, og W er halogen, eller

b) en forbindelse med formlen:



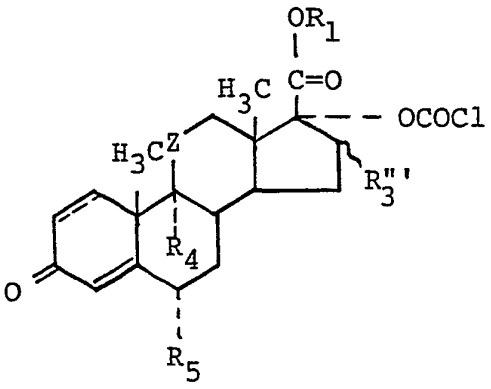
VIII

hvor R_2, R_3, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_1OM'$$

hvor R_1 er som defineret ovenfor, og M' er hydrogen eller M, hvor M er som defineret ovenfor, eller

c) en forbindelse med formlen:



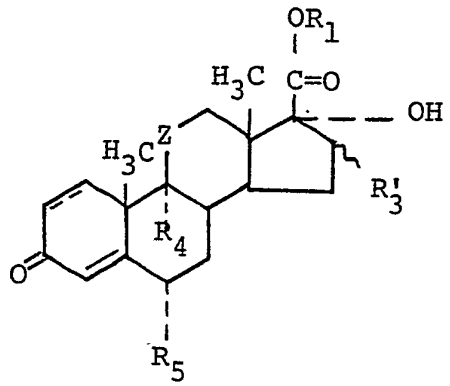
VII

hvor R_1, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, og R_3''' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OCOCl eller β-OCOCl, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_2OM'$$

hvor R_2 og M' er som defineret ovenfor, eller

d) en forbindelse med formlen:



VI

hvor R_1, R_4, R_5, Z og den stiplede linie i ring A er som defineret ovenfor, og R_3' er hydrogen, α-methyl, β-methyl, α-OH eller β-OH, omsættes med en forbindelse med formlen:

$$R_2OCOX' \text{ eller } R_2O\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR_2$$

hvor R_2 er som defineret ovenfor, og X' er chlor eller brom, eller

e) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonylholdig gruppe, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en thio- eller sulfinylholdig gruppe, oxideres på i og for sig kendt måde, eller

f) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor Z er β-hydroxymethylen, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor Z er carbonyl, reduceres med et kemisk reduktionsmiddel eller mikrobiologisk, eller

g) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor Z er carbonyl, den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor Z er β-hydroxymethylen, oxideres på i og for sig kendt måde,

og at der, om ønsket foretages én eller flere af følgende bireaktioner:

(i) oxidation på i og for sig kendt måde, fortrinsvis med m-chlorperoxybenzoesyre, af en ved fremgangsmåde a), b), c) eller d) vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en thio- eller sulfinylholdig gruppe, til den tilsvarende forbindelse med formlen I, hvor R_1 er en sulfinyl- eller sulfonylholdig gruppe,

(ii) halogenudveksling i en vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 og/eller R_2 er halogensubstitueret, til fremstilling af en tilsvarende forbindelse med formlen I indeholdende en anden halogensubstituent, og

(iii) omsætning af en vundet forbindelse med formlen I, hvor R_1 og/eller R_2 er en halogensubstitueret alkylgruppe, med en tertiær amin eller en umættet amin til dannelse af det tilsvarende kvaternære ammoniumsalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z er β-hydroxymethylen.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er C_1-C_6-(monohalogen eller polyhalogen)alkyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_4 og R_5 er hydrogen.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_4 er fluor, og R_5 er hydrogen.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at R_3 er α-methyl eller β-methyl.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Z er carbonyl.