

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207757
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 01 79
(21) [PV 375-80]
(32) (31) (32) Právo přednosti od 19 12 78
(P 28 55 465.6)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 03 84

(51) Int. Cl.³
C 07 J 5/00
//A 61 K 31/57
(C 07 J 5/00, 31/00,
63/00)

(72)
Autor vynálezu

SCHÖTTE ERNST dr., WEBER ALFRED dr., KENNECKE MARIO dr.,
DAHL HELMUT dr., KAPP JOACHIM-FRIEDRICH dr., WENDT HANS dr.,
ANNEN KLAUS dr., LAURENT HENRY dr. a WIECHERT RUDOLF prof.,
ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

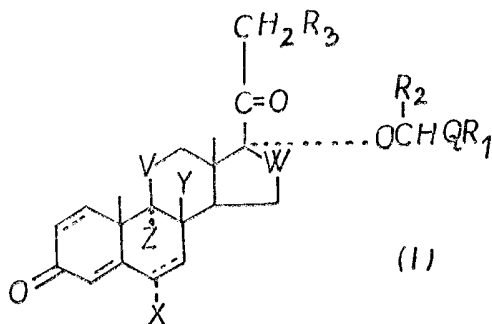
(73)
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESellschaft, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxysteroidů pregnanové řady

1

Vynález se týká způsobu výroby nových,
v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxyste-
roidů pregnanové řady obecného vzorce I



ve kterém značí

vazby jednoduché vazby nebo dvojné
vazby,

X atom vodíku, atom fluoru, atom chloru
nebo methylovou skupinu,

Y atom vodíku,

Z atom vodíku, atom fluoru nebo atom
chloru nebo

Y a Z spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

V skupinu β -hydroxymethylenovou, skupi-
nu β -chlormethylenovou nebo skupinu kar-
bonylovou,

2

W skupinu methylenovou, skupinu ethyl-
idenovou nebo skupinu vinylidenovou,
Q atom kyslíku nebo síry,

R1 skupinu alkylovou s obsahem 1 až 8
atomů uhlíku, popřípadě přerušenu atomem
kyslíku, nebo skupinu benzylovou,

R2 atom vodíku nebo skupinu alkylovou
s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R1 a R2 spolu skupinu trimethylenovou ne-
bo skupinu tetramethylenovou,

R3 atom vodíku, atom fluoru, atom chloru
nebo volnou nebo esterifikovanou hydroxy-
skupinu, výhodně acyloxyskupinu s 1 až 16
atomy uhlíku v acylovém zbytku, sulfátovou
skupinu nebo fosfátovou skupinu.

Již dlouho je známé, že je možno u proti-
zánětlivě účinných 17 α -hydroxycortikoidů
zvyšovat jejich topickou účinnost, když se
jejich 17-hydroxyskupina esterifikuje. [Srov-
nej k tomu referát Thomase L. Poppera a
Arthura S. Watnicka, „Antiinflammatory Ste-
roids in Antiinflammatory Agents“, svazek 1,
Academic Press, New York, San Francisco,
London (1974), strana 268-271.]

Nyní bylo nalezeno, že se topická účinnost
a/nebo disociace mezi žádoucí topickou pro-
tizánětlivou účinností a nežádoucí systemic-
kou účinností může ještě zvýšit, když se
atom vodíku 17 α -hydroxyskupin těchto kor-
tikoidů nesubstituuje esterem, ale substitu-

uje se acetalovým zbytkem nebo zbytkem thioacetalovým.

Nové kortikoidy obecného vzorce I mohou nést substituenty R_1 alkylový zbytek s pří-
mým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 8
nebo výhodně s 1 až 6 atomy uhlíku. Tyto
alkylové zbytky jsou například zbytek me-
thylový, ethylový, propylový, isopropylový,
butylový, isobutylový, terc.butylový, penty-
lový, isopentylový, hexylový, heptylový nebo
oktylový. Alkylový zbytek substituentu R_1
však může také být přerušen atomem kyslí-
ku. Takové zbytky jsou například 2-methoxy-
ethoxyzbytek, 3-methoxypropyloxyzbytek ne-
bo 2-ethoxyethoxyzbytek.

Jako substituenty R_2 mohou kortikoidy
obecného vzorce I nést alkylovou skupinu s
1 až 4 atomy uhlíku, například skupinu me-
thylovou, ethylovou, propylovou nebo buty-
lovou. Pozoruhodné jsou ty kortikoidy obec-
ného vzorce I, ve kterých R_2 představuje
atom vodíku, poněvadž tyto nemohou tvořit
diastereomerní směsi.

Začátek a doba účinku nových kortikoidů,
jakož jejich rozpustnost ve fyziologicky ne-
závadných rozpouštědlech, jsou rovněž jako
u známých kortikoidů, závislé zejména od to-
ho, zda a popřípadě kterou kyselinou je este-
rifikována hydroxyskupina stojící v poloze
21.

Jako esterifikované 21-hydroxyskupiny R_3
přicházejí výhodně v úvahu acyloxyskupiny
s 1 až 16 atomy uhlíku v acylovém zbytku,
sulfátové skupiny nebo fosfátové skupiny.
Vhodné acyloxyskupiny jsou například takové,
které se odvozují od alifatických mono-
karboxylových nebo dikarboxylových kysel-
lin s přímým nebo rozvětveným řetězcem,
nasycených nebo nenasycených, které se
mohou obvyklým způsobem substituovat na-
příklad hydroxyskupinami nebo atomy ha-
logenu.

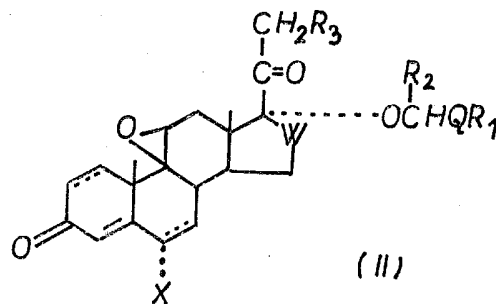
Dále se jako acyloxyskupiny hodí také
zbytky cykloalifatických kyselin, aromatic-
kých kyselin, směsi zbytků aromaticko-ali-
fatických nebo heterocyklických kyselin,
které rovněž mohou být obvyklým způsobem
substituované. Jako vhodné acyloxyskupiny
jmenujme například:

formyloxyskupinu, acetyloxyskupinu,
propionyloxyskupinu,
butyryloxyskupinu,
pentanoyloxyskupinu,
hexanoyloxyskupinu,
oktanoyloxyskupinu,
undekanoyloxyskupinu,
dimethylacetoxyskupinu,
trimethylacetoxyskupinu,
diethylacetoxyskupinu,
terc.butylacetoxyskupinu,
benzoyloxyskupinu,
fenacetyloxyskupinu,
cyklopentylpropionyloxyskupinu,
hydroxyacetoxyskupinu,
monochloracetoxyskupinu,
dichloracetoxyskupinu,
trichloracetoxyskupinu,

dále dimethylaminoacetoxyskupinu,
trimethylaminoacetoxyskupinu,
diethylaminoacetoxyskupinu,
piperidinoacetoxyskupinu,
nikotinoyloxyskupinu,
 ω -karboxypropionyloxyskupinu a
 ω -karboxypentanoyloxyskupinu.

K výrobě ve vodě rozpustných účinných
látek se mohou 21-acyloxysločeniny s bazic-
kou dusíkatou skupinou v acylovém zbytku
převádět v příslušné adiční soli s kyselina-
mi, jako jsou například hydrochloridy, hyd-
robromidy, sulfáty, fosfáty, oxaláty, tartráty
nebo maleáty. Dále se 21-monoestery dikar-
boxylových kyselin, jakož i estery kyseliny
sírové a fosforečné, ke zvýšení rozpustnosti
ve vodě nechají převádět ve své soli s alka-
lickými kovy, například v soli sodné nebo
draselné.

Způsob výroby nových kortikoidů obec-
ného vzorce I spočívá v tom, že se fluorovo-
díkem nebo chlorovodíkem otevře epoxidový
kruh 9,11-epoxysteroidu obecného vzorce II



kde, X, W, Q, R_1 , R_2 a R_3 mají význam
uvedený u obecného vzorce I,
a získané kortikoidy nasycené v poloze 1,2
se popřípadě v poloze 1,2 dehydrogenují a/
nebo se 11 β -hydroxyskupina oxiduje na oxo-
skupinu a/nebo se 21-esterové skupiny zmý-
delní a/nebo se 21-hydroxyskupiny esterifi-
kují nebo se vymění za atomy fluoru nebo
chloru.

Způsob podle vynálezu se může provádět
za podmínek, které jsou známé. Epoxidový
kruh 9,11-epoxysteroidů obecného vzorce II
se může otevřít chlorovodíkem nebo fluoro-
vodíkem tím, že se sloučeniny obecného
vzorce III



kde R_1 a R_2 mají dříve uvedený význam a
Hal představuje atom chloru, bromu nebo
jodu,
rozpustí v inertním rozpouštědle, nasyceném
chlorovodíkem nebo fluorovodíkem a do to-
hoto roztoku se popřípadě ještě navíc uvádí
plynný chlorovodík. Vhodná inertní rozpouš-
tédla jsou například ethery (diethylether,
diisopropylether, dioxan, tetrahydrofuran
atd.) nebo chlorované uhlovodíky (methy-
lenchlorid, chloroform, tetrachlormethan,
tetrachlorethan atd.). Při této reakci vzni-

kají 9 α -chlor-11 β -hydroxykortikoidy obecného vzorce I.

Výchozí substance potřebné pro způsob podle vynálezu, tj. látky obecného vzorce II se mohou vyrábět tím způsobem, že se příslušné 17 α -hydroxysteroidy acetalizují, nebo ze 17-acetalizovaných, v poloze 9 nesubstituovaných kortikoidů tím, že se tyto dehydratují na 9,11-dehydrosteroidy, na dvojnou vazbu 9,11 se aduje HBr a získané bromsteroidy se pomocíází převedou v epoxidy vzorce II.

Produkty získané způsobem podle vynálezu se mohou popřípadě dále přeměňovat tím, že se v poloze 1,2 nasycené kortikoidy v poloze 1,2 dehydrogenují a/nebo se 21-esterové skupiny zmýdelní a/nebo se 21-hydroxyskupiny esterifikují nebo se zamění za atomy fluoru nebo chloru.

Přednostní metoda spočívá v tom, že se 21-hydroxyskupina esterifikuje sulfonovou kyselinou, výhodně kyselinou methansulfonovou nebo p-toluensulfonovou a potom se skupina kyseliny sulfonové vymění za halogen. Esterifikace 21-hydroxyskupiny se provádí například tím, že se chlorid kyseliny sulfonové nechá působit na 21-hydroxysteroidy v přítomnosti organické báze, jako pyridinu nebo v přítomnosti vodné alkálie. Záměna skupiny kyseliny sulfonové halogenem se výhodně provádí tím, že se 21-ester kyseliny sulfonové nechá reagovat s halogenidem alkalického kovu, například s lithi-umchloridem nebo hydrogenufluoridem draselným v přítomnosti polárního rozpouštědla, teplotě 50 až 180 °C.

Dehydrogenace v poloze 1 nasycených Δ^4 -steroidů obecného vzorce I, navazující jako případné opatření, se může provádět jak mikrobiologickými pracovními metodami, tak také čistě chemickými metodami. Tak se například Δ^4 -steroidy mohou v poloze 1 dehydrogenovat za obvyklých podmínek kulturami bakterií druhu *Bacillus* (například *Bacillus lentus* nebo *Bacillus sphaericus*), nebo *Arthrobacter* (například *Arthrobacter simplex*). Jinak je však také možné Δ^1 -dehydrogenaci provádět tím způsobem, že se Δ^4 -steroidy zahřívají v inertním rozpouštědle s oxidačními prostředky obvyklými pro tuto reakci, například s kysličníkem seleničitým nebo s 2,3-dichlor-5,6-dikyanobenzo-chinonem.

Získané produkty se mohou jednoduchým způsobem štěpit na odpovídající 11 β ,17 α ,21-trihydroxysteroidy.

Štěpení se provádí za podmínek, které se konvenčně používají k hydrolýze nebo alkoholýze acetalů. Tak se například sloučeniny mohou štěpit tím, že se v nízkém alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, nebo v organickém rozpouštědle s obsahem vody, jako v glykolmonomethyletheru, tetrahydrofuranu, dioxanu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, hexamethyltriamidu kyseliny fosforečné, acetonu nechají reagovat s minerální kyselinou, jako s kyselinou chlorovodíkovou,

sírovou, fosforečnou, chloristou, sulfonovou, jako kyselinou p-toluensulfonovou, nebo silně acidickou kyselinou karboxylovou, jako s kyselinou mravenčí, octovou, trifluoroctovou, s kyselými iontoměníči nebo s Lewisovou kyselinou, jako s bortrifluoridem, chloridem zinečnatým, bromidem zinečnatým nebo s chloridem titaničitým.

Nové kortikoidy obecného vzorce I se významují, jak již bylo zmíněno, při topické aplikaci velmi dobrou protizánětlivou účinností a mají velmi příznivou disociaci mezi žádaným topickým účinkem a nežádoucím systemickým vedlejším účinkem.

Topická účinnost se může stanovit vaskokonstrikčním testem takto:

test se provádí vždy na 8 zdravých jedincích obojího pohlaví, kteří v uplynulých dvou týdnech nebyli lokálně ošetřováni kortikosteroidy. Po odstranění Stratum corneum až ke Stratum lucidum na zádech zkoušených jedinců (20 až 40 útržků tesafilmu) se nanese vždy 0,1 g přípravku na 4 cm² velká políčka bez okluzního obvazu. Aby se zabránilo aplikaci stejného přípravku na identické kožní plochy, nanáší se v otáčivém pořadí.

Vasokonstrikce se posuzuje vizuálně po 4 a 8 hodinách podle stupňů účinnosti: 1 = absolutní zblednutí, 2 = malý zbytkový erythem, 3 = erythem středního stupně, intenzita červeného zbarvení ve středním rozsahu přelepené, neošetřené a nepoškozené kůže, 4 = erythem s malými vyjasněními, 5 = bez zblednutí, nebo zesílení erythemů.

Z jednotlivých výsledků je brán střed.

V každé pokusné řadě byl jako referenční substance používán diflucortolon-21-valeran (=6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion = DFV).

Zjišťuje se vždy difference středních stupňů účinnosti DFV a testované substance, zjištěných v jednotlivých pokusných řadách. Pozitivní odchylky Δ ukazují příznivé posouzení testované substance, negativní odchylky ukazují nepříznivé posouzení testované substance ve srovnání s DFV.

V následujících tabulkách jsou uvedené pozorované výsledky testů, dosažené při ošetření jedinců přípravkem, obsahujícím 0,1 ppm účinné látky.

Systemická účinnost sloučenin se může zjistit testem adjuvantního edemu takto:

SPF-krysy o hmotnosti 130 až 150 g se k vytvoření ohniska zánětu injikují 0,1 ml 0,5% suspenze *Mycobacterium butyricum* do pravé zadní packy. Před injekcí se změří objem packy. 24 hodiny po injekci se objem packy opět měří za účelem zjištění rozsahu edemu. Potom se krysám aplikují orálně nebo subkutánně různá množství testované substance, rozpuštěné ve směsi 29 % benzylbenzoátu a 71 % ricinového oleje. Po dalších 24 hodinách se znovu zjišťuje objem packy.

Kontrolní zvířata se ošetří stejným způsobem.

bem s tím rozdílem, že se jim podávají injekce směsi benzylbenzoátu s ricinovým olejem bez testované substance.

Ze získaných objemů pacek se obvyklým způsobem stanoví množství testované substance, které je potřebné k dosažení 50% zmenšení experimentálně vytvořeného objemu pacek.

V dále uvedených tabulkách jsou uvedené výsledky testů, přičemž se substance podle vynálezu vždy srovnávají se strukturně analogickými, dříve známými kortikoidy, obsaženými v obchodních přípravcích.

Tabulka 1

Výsledky testů 9-chlorkortikoidů

č. Substance	Vasokonstrikční test		Test adjuvantního edemu (mg/kg zvířete)	
	Δ po 4 h	Δ po 8 h	ED ₅₀ p. o.	ED ₅₀ s. c.
1 9 α -Chlor-11 β -hydroxy- -16 β -methyl-17 α ,21-dipro- pionyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion (= beclometha- sondipropionát)	-0,3	0,0	22	3,0
2 21-Acetoxy-9 α -chlor-11 β - -hydroxy-17 α -methoxy- methoxy-4-pregnen-3,20- -dion	+0,4	+0,7		3,2
3 21-Acetoxy-9 α -chlor-11 β - -hydroxy-17 α -methoxy- methoxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	+0,9	+1,0		ca. 1
4 21-Acetoxy-9 α -chlor-11 β - -hydroxy-17 α -(2'-methoxy- ethoxymethoxy)-1,4-pregna- dien-3,20-dion	+1,0	+1,3	ca. 8	

Tabulka 2

Výsledky testů 9-fluorkortikoidů

č. Substance	Vasokonstrikční test		Test adjuvantního edemu (mg/kg zvířete)	
	Δ po 4 h	Δ po 8 h	ED ₅₀ p. o.	ED ₅₀ s. c.
5 9 α -Fluor-11 β -hydroxy- -16 β -methyl-17 α ,21-dipro- pionyloxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion (= betamethason- dipropionát)	-0,5	-0,7		2,1
6 21-Chlor-9 α -fluor-11 β - -hydroxy-16 β -methyl-17 α - -propionyloxy-1,4-pregna- dien-3,20-dion (clobetasol- propionát)	+0,5	+1,1		0,13
7 21-Chlor-9 α -fluor-11 β - -hydroxy-17 α -methoxy- methoxy-1,4-pregnadien- -3,20-dion	+0,5	+0,5		1,9
8 21-Acetoxy-9 α -fluor-11 β - -hydroxy-17 α -methoxy- methoxy-4-pregnen- -3,20-dion	+0,6	+0,5		2,0

č. Substance	Vasokonstrikční test		Test adjuvantního edemu (mg/kg zvířete)	
	Δ po 4 h	Δ po 8 h	ED ₅₀ p. o.	ED ₅₀ s. c.
9 9α-Fluor-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	+0,2	+0,7		3,0
10 9α-Fluor 11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-16β-methyl-21-propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	+0,5	+1,0		3,0
11 21-Acetoxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-17α-methylthiomethoxy-1,4-pregnadien-3,20-dion	+0,5	+0,2		ca. 1

Nové sloučeniny se v kombinaci s nosiči, obvyklými v galenické farmacii, hodí k lokálnímu ošetřování kontaktní dermatitis, ekzému různého druhu, neudodermatos, erythrodermií, popálenin, Pruritis vulvae et ani, rosacea, kožního lupusu Erythematodes cutaneus, psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus a podobných kožních onemocnění.

Výroba lékových specialit se provádí obvyklým způsobem tím, že se účinné látky s vhodnými přísadami převedou v žádané aplikační formy, například v roztoky, lotiony, masti, krémy nebo náplasti. V takto vytvořených léčivech je koncentrace účinné látky závislá na formě aplikace. U lotionů a mastí se výhodně používá koncentrace účinné látky 0,001 až 1 %.

Mimo to se nové sloučeniny, popřípadě v kombinaci s obvyklými nosiči a pomocnými látkami, také dobře hodí k přípravě inhalačních prostředků, které se mohou používat k terapii alergických onemocnění cest dýchacích například bronchiálního astma nebo rhinitidy.

Dále se nové kortikoidy ve formě mastí, tablet nebo dražé, které výhodně obsahují 10 až 200 mg účinné látky a aplikují se orálně, nebo ve formě suspenzí, které výhodně obsahují 100 až 500 mg účinné látky a aplikují se rektálně, hodí také k léčení alergických onemocnění střevního traktu, jako ulcerosní a granulomatosní kolitis.

Příklad 1

a) 2 g 21-Acetoxy-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu se rozpustí ve 20 ml pyridínu a za chlazení ledem se přidá 0,6 ml thionylchloridu. Po 30 minutách se srazí v ledové vodě a odsaje se. Získá se 1,76 g 21-acetoxy-17α-methoxymethoxy-4,9-[11]-pregnadien-3,20-dionu, který po překrystalování z methanolu a málo methylenchloridu taje při 194 až 196 °C.

b) 5,0 g 21-Acetoxy-17α-methoxymethoxy-

-4,9[11]-pregnadien-3,20-dionu se suspenduje v 50 ml tetrahydrofuranu a při +20 °C se přidá 20,56 ml 1 N kyseliny chloristé a 5,14 gramu N-bromsukcinimidu. Míchá se 15 minut. Reakční směs se srazí v roztoku 5,14 g siřičitanu sodného a 350 ml ledové vody. Krystalizát se odsaje, promyje vodou do neutrální reakce a ještě vlhký krystalizát se překrystaluje z methanolu/vody. Získá se 5,0 g 21-acetoxy-9α-brom-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 130 až 131 °C.

c) 51,8 g 21-Acetoxy-9α-brom-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu se suspenduje v 518 ml ethanolu a přidá se 45,3 g bezvodého acetátu draselného. Směs se hodinu refluxuje a po vychlazení na +20 stupňů Celsia se srazí v 5180 ml ledové vody. Krystalizát se odsaje, promyje vodou a suší se při +20 °C. Získá se 41,75 g 21-acetoxy-9β,11β-epoxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu, který po překrystalování z methanolu taje při 138 až 139,5 °C.

d) 1,0 g 21-Acetoxy-9β,11β-epoxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a ochladí se ledovou vodou.

Pomalým proudem se uvádí plynný chlorovodík sušený kyselinou sírovou, až v chromatogramu na tenké vrstvě není přítomen žádný výchozí materiál. Reakční směs se srazí ve 120 ml 1% roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Methylenchloridová fáze se oddělí, promyje vodou do neutrální reakce, suší se a odpaří k suchu. Získá se 1,1 g 21-acetoxy-9α-chlor-11β-hydroxy-17α-methoxymethoxy-4-pregnen-3,20-dionu, který po překrystalování má teplotu tání 194,5 °C

Příklad 2

a) 9,0 g 21-Acetoxy-17α-hydroxy-4,9[11]-pregnadien-3,20-dionu se rozpustí se 72 ml formaldehyddiethylacetalu a 280 ml methylenchloridu a ochladí se na 0 °C. Za míchání se vnese směs 9,0 g kysličníku fosforečného

a 18 g křemeliny a 2,5 hodiny se míchá v ledové lázni. Směs se filtruje a promyje methylenchloridem. Roztok se triethylaminem upraví na pH 9, koncentruje se zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí toluen-ethylacetát. Získá se 5,93 g 21-acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o teplotě tání 167 až 169 °C.

b) 5,8 g 21-Acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu reaguje, za podmínek uvedených v příkladu 1b, ale bez překrystalování a získá se 7,6 g surového 21-acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu jako sklovitá substance.

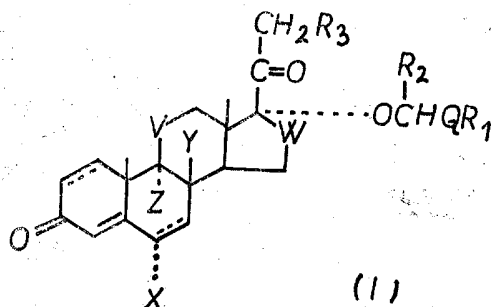
c) 7,6 g surového 21-acetoxy-17 α -ethoxy-

methoxy-9 α -brom-11 β -hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu reaguje za podmínek jmenovaných v příkladu 1c a methanolický roztok surového produktu se filtruje přes silikagel. Získá se 5,49 g surového 21-acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-9 β ,11 β -epoxy-4-pregnen-3,20-dionu jako amorfni substance.

d) 5,4 g surového 21-acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-9 β ,11 β -epoxy-4-pregnen-3,20-dionu reaguje za podmínek jmenovaných v příkladu 1d. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu směsí toluen-ethylacetát a získá se 1,78 g 21-acetoxy-17 α -ethoxymethoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-4-pregnen-3,20-dionu o teplotě tání 148 až 151 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby v poloze 17 substituovaných 11 β -hydroxysteroidů pregnanové řady obecného vzorce I



ve kterém značí

vazby jednoduché vazby nebo dvojně vazby,

X atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo methylovou skupinu,

Y atom vodíku,

Z atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru nebo

Y a Z spolu tvoří vazbu uhlík-uhlík,

V skupinu β -hydroxymethylenovou, skupinu β -chlormethylenovou nebo skupinu karbonylovou,

W skupinu methylenovou, skupinu ethylenovou nebo skupinu vinylidenovou,

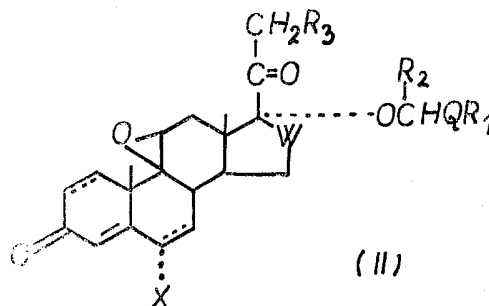
Q atom kyslíku nebo síry,

R1 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, popřípadě přerušenou atomem kyslíku, nebo skupinu benzylovou,

R2 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R1 a R2 spolu skupinu trimethylenovou nebo skupinu tetramethylenovou,

R3 atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo volnou nebo esterifikovanou hydroxyskupinu, výhodně acyloxyskupinu s 1 až 16 atomy uhlíku v acylovém zbytku, sulfátovou skupinu nebo fosfátovou skupinu, vyznačený tím, že se fluorovodíkem nebo chlorovodíkem otevře epoxidový kruh 9,11-epoxysteroidu obecného vzorce II



kde, X, W, Q, R1, R2 a R3 mají dříve uvedený význam

a získané kortikoidy nasycené v poloze 1,2 se popřípadě v poloze 1,2 dehydrogenují a/ nebo se 11 β -hydroxyskupina oxiduje na oxiskupinu a/ nebo se 21-esterové skupiny zmýdelní a/ nebo se 21-hydroxyskupiny esterifikují nebo se vymění za atomy fluoru nebo chloru.