

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

268 550

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>

C 07 J 71/00

(21) PV 3736-88.C

(22) Přihlášeno 02 04 86

(30) Právo přednosti od 04 04 85 SE  
(8501693-9)

(40) Zveřejněno 13 06 89

(45) Vydáno 04 12 90

(72) Autor vynálezu

ANDERSSON PAUL HAKAN, SÖDRA SANDBY  
ANDERSSON PER TURE, LUND

AXELSSON BENGT INGEMAR, GENARP

THALÉN BROR ARNE, BJÄRRED

TROFAST JAN WILLIAM, LUND /SE/

(73) Majitel patentu

AKTIEBOLAGET DRACO,  
LUND /SE/

(54)

Způsob výroby nových steroidů

(57) Způsob výroby steroidů obecného vzor-  
ce XXX, v němž  
poloha 1,2 je nasycena nebo obsahuje  
dvojnou vazbu,

X<sub>1</sub> znamená atom vodíku, atom fluoru, atom  
chloru nebo atom bromu,

X<sub>2</sub> znamená atom vodíku, fluoru, chloru ne-  
bo bromu,

R<sub>2</sub> znamená přímou nebo rozvětvenou uhlo-  
vodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy  
uhlíku a

R<sub>7</sub> znamená atom vodíku nebo acylovou  
skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s při-  
mým nebo rozvětveným řetězcem,

jakož i jejich stereoisomerních forem,  
spočívá v tom, že se na sloučeninu obec-  
ného vzorce XX,

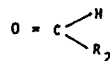
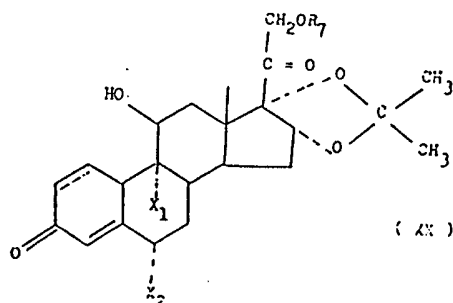
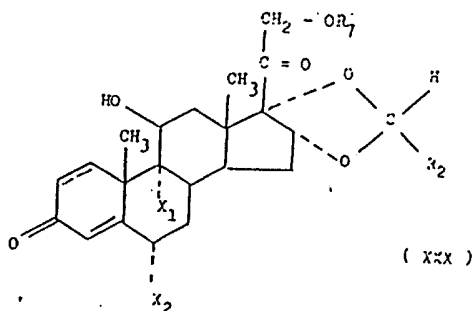
v němž

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sub>7</sub> a ----- mají shora uvedené  
významy, působí sloučeninou  
obecného vzorce XXI,

v němž

R<sub>2</sub> má shora uvedený význam,

v přítomnosti kyseliny jako katalyzáto-  
ru. Produkty slouží jako výchozí látky  
pro výrobu sloučenin s cennými farmako-  
logickými, zvláště protizánětlivými  
vlastnostmi.



/ XXI /

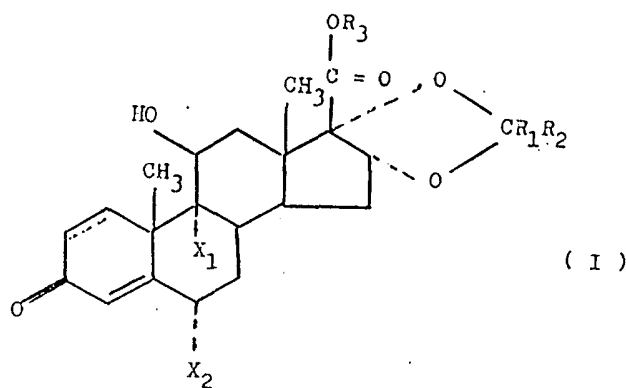
Vynález se týká způsobu výroby nových, farmakologicky účinných sloučenin a meziproduktů nutných pro jejich přípravu. Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, které obsahují farmakologicky účinné sloučeniny podle vynálezu a mohou se používat k léčení zánětlivých, alergických, muskuloskeletálních nebo dermatologických onemocnění.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby steroidů, sloužících jako výchozí látky k výrobě glukokortikosteroidů majících vysokou účinnost v místě aplikace a nízkou glukokortikoidní systemickou účinnost.

Je známo, že určité glukokortikosteroidy /GES/ lze používat pro lokální terapii zánětlivých onemocnění, alergických onemocnění nebo imunologických onemocnění dýchacích cest /například astmatu a rýmy/, kožních onemocnění /ekzémů, lupenky/ nebo onemocnění střevního traktu /jako je vředový zánět tlustého střeva, morbus crohn/. Takovou místní terapii glukokortikoidy je možno dosáhnout klinických výhod převyšujících obecnou terapii /například pomocí tablet glukokortikoidů/, zvláště s ohledem na snížení nežádoucích účinků glukokortikoidů mimo ošetřované místo. K dosažení takových klinických výhod, například u vážných onemocnění dýchacích cest, musí mít glukokortikosteroid vhodný farmakologický profil. Má vykazovat vysokou glukokortikoidní aktivitu v místě aplikace, avšak také rychlou inaktivaci, například hydrolýzou v cílovém orgánu nebo po podání v obecném oběhovém systému.

Jelikož vazba glukokortikosteroidu na receptor glukokortikoidu je nezbytnou podmínkou pro jeho protizánětlivou účinnost a protialergické účinky, je zřejmé, že schopnost steroidu vázat se na svůj receptor /receptory/ může být použita jako adekvátní metoda pro stanovení biologické aktivity glukokortikosteroidu. Přímý vztah mezi afinitou glukokortikosteroidu k receptoru a jejich protizánětlivým účinkům byly prokázány za použití testu na ušním edému krysy [rov. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -acetalsubstituted glucocorticoids, E. Dahlberg, A. Thalén, R. Brattsand, J.-A. Gustafsson, U. Johansson, K. Roempke a T. Saartok, Mol. Pharmacol. 25 70/1984].

Bylo zjištěno, že určité estery 3-oxaandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny mají vysokou vazebnou afinitu vůči receptoru glukokortikosteroidů. Takové sloučeniny, které je možno použít k léčení a kontrole zánětlivých procesů představují nové estery 16,17-acetalsubstituovaných androstan-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny obecného vzorce I



v němž

poloha 1,2 je nasycena nebo obsahuje dvojnou vazbu,

X<sub>1</sub> znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu,

X<sub>2</sub> znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

R<sub>1</sub> znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

$R_2$  znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a

$R_3$  znamená skupinu vzorce



kde

$Y$  znamená kyslík nebo síru,

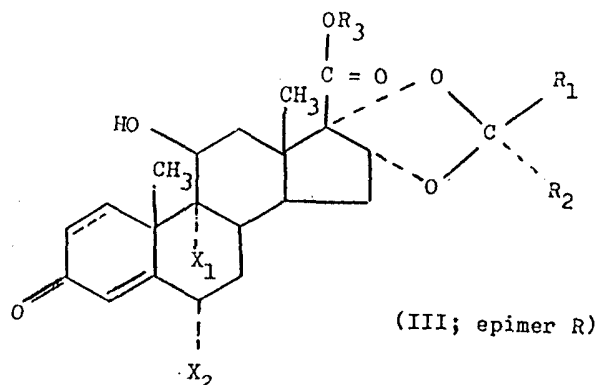
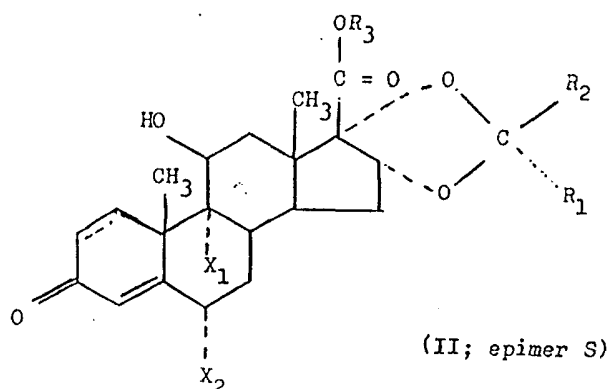
$R_4$  znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

$R_5$  znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

$R_6$  znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou, nasycenou nebo nenasyce-  
nou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylovou skupinu  
substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, heterocyklický kruhový  
systém obsahující 3 až 10 atomů v kruhovém systému, skupinu  
- $\text{CH}_2/\text{CH}/\text{CH}_2/n$ , ve které  $m$  znamená číslo 0, 1 nebo 2 a  $n$  znamená čís-  
lo 2, 3, 4, 5 nebo 6, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, při-  
čemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika  
alkylovými skupinami, nitroskupinami, karboxyskupinami, alkoxykupini-  
nami, atomy halogenu, kyanoskupinami, alkoxykarbonylovými skupinami ne-  
bo trifluormethylovými skupinami,

s podmínkou, že když  $R_2$  znamená atom vodíku, pak  $R_1$  znamená methylovou skupi-  
nu.

Individuální stereoisomerní složky přítomné ve směsi steroidů shora uvedeného  
obecného vzorce I je možno popsat následujícím způsobem:



Individuální stereoizomerní složky přítomné ve směsi steroidních esterů 17 $\beta$ -karboxylové kyseliny mající vzorec IV nebo V



/ IV /

nebo



/ V /

příložen

St je část steroidu,

lze popsat následujícími obecnými vzorci:



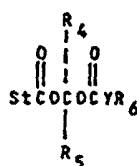
/ VI /



/ VII /



/ VIII /



/ IX /

V diastereoizomerech obecných vzorců II, III, VI, VII, VIII a IX se konfigurace liší pouze na jednom z několika asymetrických atomů uhlíku. Takové diastereoizomery se označují jako epimery.

Alkylová skupina ve shora uvedených definicích je představována přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, výhodně s 1 až 4 atomy uhlíku.

Alkoxykupina ve shora uvedených definicích představuje -O-alkylovou skupinu, ve které alkylová část odpovídá shora uvedené definici alkylové skupiny.

Halogenem ve shora uvedených definicích je výhodně chlor, brom nebo fluor.

Alkoxykarbonylová skupina ve shora uvedených definicích je představována -COO-alkylovou skupinou, ve které alkylová část odpovídá shora uvedené definici alkylové skupiny.

Heterocyklickým kruhovým systémem je kruhový systém obsahující jako heteroatomy dusík, kyslík nebo síru.

Výhodnými systémy jsou pyrrylový zbytek, pyrridylový zbytek, pyrimidylový zbytek, pyrazinylový zbytek, furylový zbytek, pyranolylový zbytek, benzofuranylový zbytek, indolylový zbytek a thienylový zbytek.

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou:

1' - ethoxykarbonyloxyethylester 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]androsta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny /směs epimerů A + B a epimer B/,

1' - isopropoxykarbonyloxyethylester 9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]androsta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, epimer B,

1''-propoxykarbonyloxyethylester 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]androsta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, epimer B,

1' - isopropoxykarbonyloxyethylester 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]androsta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, směs epimerů A + B a epimer B,

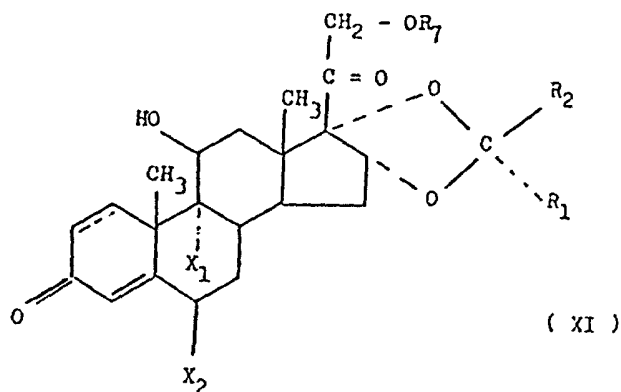
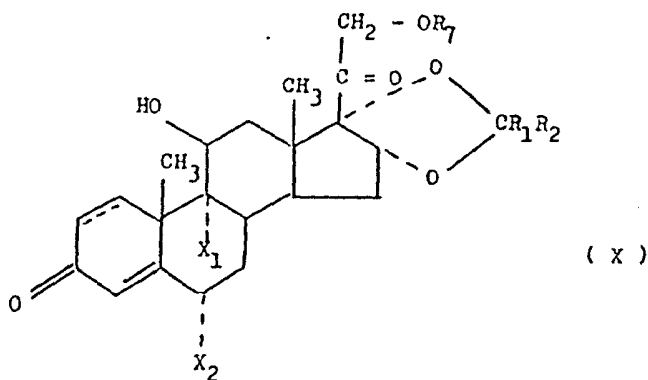
1 - acetoxyethylester /20R/-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propylmethylenedioxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, epimer B,

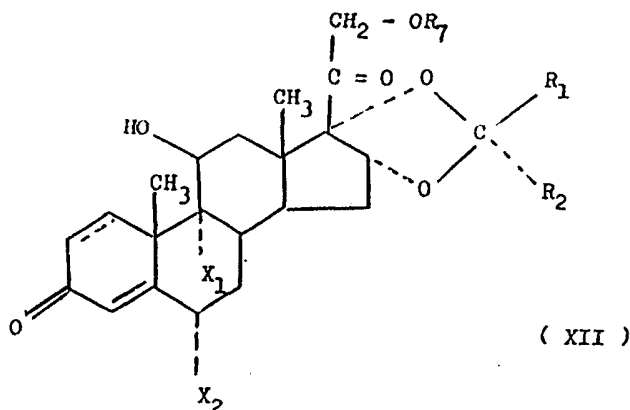
1''-ethoxykarbonyloxyethylester /22R/-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propylmethylenedioxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, epimer B,

1' - isopropoxykarbonyloxyethylester /20R/-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propylmethylenedioxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, epimer B,

1' - ethoxykarbonyloxyethylester /20R/-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -propylmethylenedioxyandrosta-1,4-dien-3-on-17 $\beta$ -karboxylové kyseliny, směs epimerů A + B a epimer B.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat oxidací sloučenin obecných vzorců X, XI a XII





v nichž

plně a přerušované čáry mezi atomem uhlíku v poloze 1 a atomem uhlíku v poloze 2 představují jednoduchou nebo dvojnou vazbu a

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$  a  $R_2$  mají shora uvedené významy a

$R_7$  znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci,

za vzniku odpovídajících 17 $\beta$ -karboxylových kyselin.

17 $\beta$ -karboxylové kyseliny se poté esterifikují za vzniku sloučenin obecných vzorců I až IX, v nichž -----,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají shora uvedené významy.

Postup přeměny sloučenin obecných vzorců X, XI nebo XII na odpovídající 17 - karboxylové kyseliny se provádí ve vhodném oxidovaném uhlovodíkovém rozpouštědle, jako v nižším alkanolu. Výhodnými rozpouštědly jsou methanol a ethanol, zvláště methanol. Reakční prostředí se slabě zalkalizuje pomocí přidavku vhodné slabé anorganické báze, jako uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu sodného, uhličitanu lithného nebo uhličitanu draselného. Výhodně se používá uhličitanu draselného. Přeměna sloučenin obecného vzorce X, XI nebo XII na 17 $\beta$ -karboxylové kyseliny se provádí při teplotě místnosti, tj. při teplotách mezi 20 a 25 °C.

Pro reakci je nutná přítomnost kyslíku. Kyslík může být nahrazen přiváděním proudu vzduchu do reakční směsi nebo přiváděním kyslíku do reakční směsi.

Oxidační degradace postranního řetězce v poloze 17 $\beta$  sloučenin obecného vzorce X, XI a XII za vzniku odpovídajících 17 $\beta$ -karboxylových kyselin se může rovněž provádět působením kyseliny jodisté, bromanu sodného nebo vismutičnanu sodného. Tato reakce se provádí ve směsi vody a vhodného okysličeného uhlovodíkového rozpouštědla, jako nižšího etheru. Zvláště výhodné jsou dioxan a tetrahydrofuran, zejména tetrahydrofuran.

17 $\beta$ -karboxylové kyseliny obecných vzorců se mohou esterifikovat známým způsobem za vzniku esterů 17 $\beta$ -karboxylové kyseliny. Tak například se může nechat reagovat 17 $\beta$ -karboxylová kyselina s vhodným alkoholem a karbodiimidem, například dicyklohexylkarbodiimidem, ve vhodném rozpouštědle, jako v diethyletheru, tetrahydrofuranu, methylenchloridu nebo pyridinu, výhodně při teplotě 25 až 100 °C. Alternativně se může uvádět v reakci sůl 17 $\beta$ -karboxylové kyseliny s alkalickým kovem, například sůl lithná, sodná nebo draselná, sůl s kvarterní amoniíovou sloučeninou, jako sůl s triethyl- nebo tributylaminem nebo tetrabutylamoniová sůl s vhodným alky-

lačním činidlem, například s acyloxyalkylhalogenidem nebo halogenalkylalkylkarbonátem, výhodně v polárním rozpouštědle, jako acetonu, methylethylketonu nebo dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, methylenchloridu nebo chloroformu jako reakčnímu prostředí, obvykle při teplotách v rozmezí od 25 do 100 °C. Reakce se může rovněž provádět v přítomnosti crown-etheru.

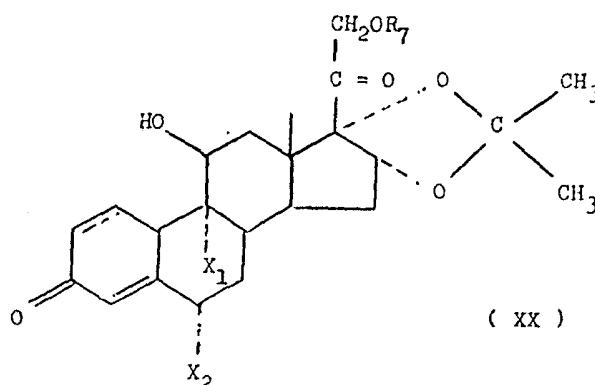
Vzniklé surové estery steroidních sloučenin se po izolaci čistě chromatografií na vhodném materiálu, například na gelech zesítěného dextranu typu Sephadex <sup>/R/</sup>LH za použití vhodných rozpouštědel jako elučních činidel, například halogenovaných uhlovodíků, etherů, esterů, jako ethylacetátu nebo acetonitrilu.

Jednotlivé epimery, které vznikají při acetalizaci 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -hydroxylových skupin nebo při esterifikaci 17 $\beta$ -karboxylových kyselin, mají prakticky shodné rozpouštěcí charakteristiky. Z těchto důvodů není možné dělení a izolace z epimerní směsi běžnými metodami rozdělení stereoisomerů, například frakční krystalizací. K získání individuálních epimerů se tudíž stereoisomerní směsi sloučenin vzorců I, IV a V uvedených shora, podrobují sloupcové chromatografii, při které dochází k rozdělení epimerů sloučenin vzorců II, III, VI, VII, VIII a IX na základě rozdílné mobility na stacionární fázi.

Chromatografie se může provádět například na gelech zesítěného dextranu typu Sephadex <sup>/R/</sup>LH, například Sephadex <sup>/R/</sup>LH-20 v kombinaci s vhodným organickým rozpouštědlem, jako elučním činidlem. Sephadex <sup>/R/</sup>LH-20, připravovaný firmou Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Švédsko, je představován perličkovým gelem hydroxypropylovaného dextranu, přičemž řetězce dextranu jsou zesítěny za vzniku trojrozměrné polysacharidové sítě. Jako elučního činidla se používá halogenovaných uhlovodíků, například chloroformu nebo směsi heptanu, chloroformu a ethanolu v poměru 5 až 50 : 50 až 100 : 10 až 1, výhodně v poměru 20 : 20 : 1.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby sloučenin obecných vzorců X, XI a XII, které se dále používají pro výrobu sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce X, XI a XII se způsobem podle tohoto vynálezu připravují transacetalizací odpovídajících 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonidů obecného vzorce XX

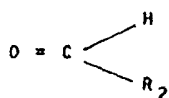


v němž

plné a přerušované čáry mezi atomem uhlíku v poloze 1 a atomem uhlíku v poloze 2 představují jednoduchou nebo dvojnou vazbu a

X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> a R<sub>7</sub> mají shora uvedené významy,

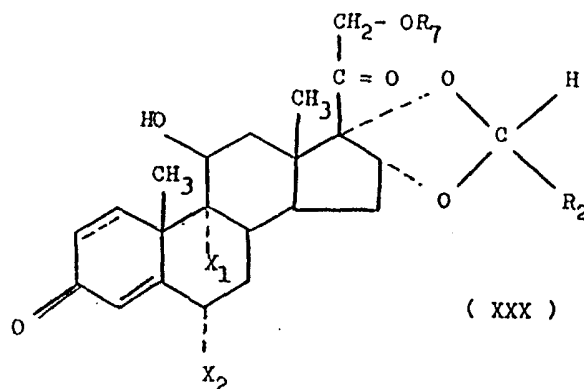
působením aldehydů obecného vzorce XXI



/ XXI /

v němž

$R_2$  má shora uvedený význam, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXX



v němž

poloha 1, 2 je nasycena nebo obsahuje dvojnou vazbu,

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_2$  a  $R_7$  mají shora uvedený význam a jejich stereoisomerních forem.

Aldehydem je výhodně acetaldehyd, propanal, butanal, isobutanal, pentanal, 3-methylbutanal, 2,2-dimethylpropanal, hexanal, heptanal, oktanal, nonanal a dodekanal. Reakce se provádí přidáním steroidu k roztoku aldehydu společně se silnou anorganickou kyselinou jako katalyzátorem, výhodně chloristou kyselinou nebo chlorovodíkovou kyselinou, v etheru, výhodně v dioxanu nebo tetrahydrofuranu, v halogenovaném uhlovodíku, výhodně v methylenchloridu nebo chloroformu, v aromatickém uhlovodíku, výhodně v toluenu, alicyklickém uhlovodíku, výhodně v cyklohexanu nebo v alifatickém uhlovodíku, výhodně v heptanu nebo isooktanu, přičemž za posléze uvedených podmínek je možno vypustit chromatografický stupeň pro přípravu epimerů vzorce III a XII.

Sloučeniny obecného vzorce I, vyrobitelné za použití sloučenin připravených způsobem podle tohoto vynálezu se mohou používat pro různé způsoby místní aplikace v závislosti na místě zánětu, například perkutánní aplikaci, parenterální aplikaci nebo lokální aplikaci inhalací do dýchacích cest. Důležitým smyslem přípravků je dosažení dokonalého biologického využití účinné steroidní složky. V případě prostředků určených pro perkutánní aplikaci toho lze výhodně dosáhnout, jestliže se steroid rozpustí v nosném prostředí s vysokou termodynamickou aktivitou. Toho lze dosáhnout použitím vhodného systému rozpouštědel, tvořeného vhodnými glykoly, jako propylenglykolem nebo 1,3-butandiolem buď jako takovými nebo ve směsi s vodou.

Je také možné rozpustit steroid obecného vzorce I buď úplně nebo částečně v lipofilní fázi za přidavku povrchově účinné látky nebo pomocného rozpouštědla. Perkutánní přípravky mohou být představovány mastí, krémem oleje ve vodě, krémem vody v oleji nebo lotionem. V nových prostředcích typu emulzí může systém obsahující rozpuštěnou účinnou složku představovat buď disperzní fázi nebo kontinuální fázi. Steroid může být tedy ve shora uvedených přípravcích přítomen ve formě mikronisované pevné látky.

Tlakové spraye steroidů jsou určeny pro orální nebo nazální inhalaci. Aerosolový systém je uzpůsoben tak, aby každá uvolněná dávka obsahovala 10 až 1000  $\mu\text{g}$ , výhodně 20 až 250  $\mu\text{g}$  účinného steroidu. Nejúčinnější steroidy se aplikují ve spodní části rozmezí dávek. Mikronizovaný steroid obsahuje částice v podstatě menší než 5  $\mu\text{m}$ , které jsou suspendovány ve směsi propelantu za přítomnosti dispergačního prostředku, jako sorbitan-trioleátu, olejové kyseliny, lecitinu nebo sodné soli dioktylsulfojantarové kyseliny.



Způsob výroby sloučenin podle tohoto vynálezu ilustrují připojené příklady praktického provedení. Tyto příklady však žádným způsobem vynález neomezuji.

#### Příklad 1

Způsob výroby 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetalů /22RS/-, /22R/- a /22S/-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu

Způsob výroby /22RS/-, /22R/- a /22S/-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butylidendioxy-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu

A. K roztoku 1,0 g 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]pregna-1,4-dien-3,20-dionu v 500 ml methylenchloridu se přidá 0,30 ml čerstvě předestilovaného n-butanolu a 2 ml 72% kyseliny chloristé. Reakční směs se potom ponechá za míchání po dobu 24 hodin za teploty 33 °C, a poté se extrahuje vodným roztokem uhličitanu draselného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a produkt se vysraží petroletherem. Výtěžek činí 848 mg /22RS/-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butylidendioxy-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu. Vysoce účinnou kapalinovou chromatografií byla zjištěna 93% čistota produktu a poměr mezi 22S a 22R epimery 12:88.

B. K suspenzi 4,0 g 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -[1-methylethyliden/bis/oxy/]pregna-1,4-dien-3,20-dionu ve 100 ml heptanu se přidá 1,2 ml čerstvě předestilovaného n-butanolu a 3,8 ml 72% kyseliny chloristé. Reakční směs se potom ponechá 5 hodin za teploty místnosti při intenzivním míchání, poté se extrahuje vodným roztokem uhličitanu draselného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 4,0 g /22RS/-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -butylidendioxy-6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu. Vysoce účinnou kapalinovou chromatografií byla zjištěna 98,5% čistota produktu a poměr mezi epimery 22S a 22R 3:97. Po překrystalování ze směsi chloroformu a petroletheru se získá 3,1 g epimeru, který obsahuje pouze 1,1 % epimeru 22S a 1,3 % ostatních nečistot.

Epimer /22S/:

molekulová hmotnost: 466, vypočteno: 466,5

teplota tání: 196 až 200 °C

Epimer /22R/:

molekulová hmotnosti: 466, vypočteno 466,5

teplota tání: 169 až 172 °C.

C. Analogickým způsobem, jako je popsán v předcházejícím příkladu, se náhradou 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionu 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionem připraví 9 $\alpha$ -fluor- a 6 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion nebo odpovídající 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonidy nefluorovaných 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetalů /22RS/-, /22R/- a /22S/-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dionů z odpovídajícího acetaldehydu, propanalu, butanal, isobutanalu, pentanal, 3-methylbutanal, 2,2-dimethylpropanal, hexanal, heptanal, oktanal, nonanal a dodekanal.

#### Příklad 2

A. 250 mg /0,6 mmol/ 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonidu prednacinolonu se rozpustí v 75 ml methylenchloridu. Potom se přidá 130 mg /1,8 mmol/ n-butanalu a 0,025 ml 70% kyseliny chlo-

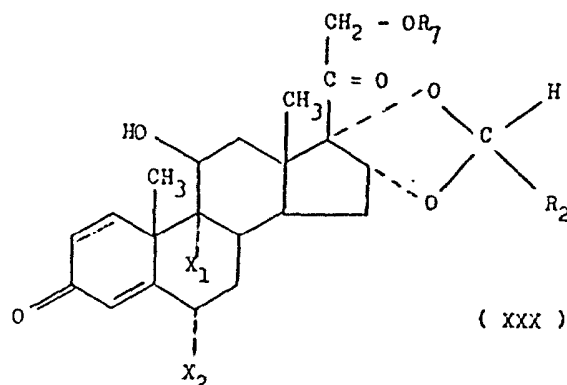
risté. Roztok se míchá 15 hodin za teploty 33 °C. Žlutý roztok se dvakrát promyje 10 ml 10% roztoku uhličitanu draselného a čtyřikrát 10 ml vody, vysuší se a odpaří se. Výtěžek činí 257 mg /97,7 % teorie/. Vysoce účinná kapalinová chromatografie ukazuje na čistotu produktu rovnou 91,1 %. Nezareagovaný acetonid obsahuje 7,4% nečistot. Poměr epimerů je 14,6 : 85,4.

B. 0,5 g /1,1 mmol/ 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonidu triamcinolonu se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu. Potom se přidá 260 mg /3,6 mmol/ n-butanalu a 0,22 ml 70% kyseliny chloristé. Reakční směs se míchá 16 hodin za teploty 33 °C. Methylenchloridový roztok se přenesse do dělicí nálevky a obsah reakční nádoby se několikrát promývá 10 ml uhličitanu draselného a methylenchloridem. Roztok se potom dvakrát promyje vždy 10 ml 10% roztoku uhličitanu draselného a poté čtyřikrát promyje vždy 10 ml vody, vysuší se a odpaří se. Výtěžek činí 438 mg /84,9 % teorie/. Čistota produktu stanovená vysoce účinnou kapalinovou chromatografií činí 80,2 %. Poměr epimerů je 19 : 81.

C. 0,5 g /1,1 mmol/ 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonidu fluocinolu se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu. Poté se k roztoku přidá 260 mg /3,6 mmol/ n-butanalu a 0,22 ml 70% kyseliny chloristé. Směs se míchá 24 hodiny za teploty 33 °C a posléze methylenchloridová fáze přenesse do dělicí nálevky. Reakční nádoby se několikrát promyje 15 ml 10% roztoku uhličitanu draselného a methylenchloridem. Roztok se potom promyje dvakrát vždy 15 ml 10% roztoku uhličitanu draselného a čtyřikrát vždy 15 ml vody, vysuší se a odpaří se. Výtěžek činí 513 mg /100 % teorie/. Podle vysoce účinné kapalinové chromatografie je čistota produktu 97,4 %. Poměr epimerů je 8,6 : 91,4.

#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby steroidů obecného vzorce XXX



v němž

poloha 1,2 je nasycena nebo obsahuje dvojnou vazbu,

$X_1$  znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu,

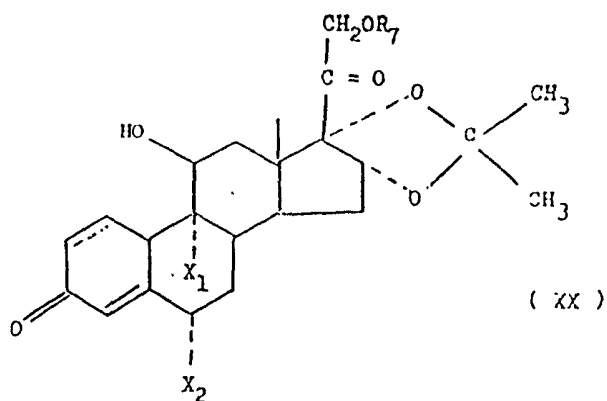
$X_2$  znamená atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

$R_2$  znamená přímou nebo rozvětvenou uhlovodíkovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a

$R_7$  znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

jakož i jejich stereoisomerních forem,

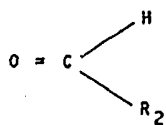
vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce XX



v němž

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_7$  a        mají shora uvedené významy,

působí sloučeninou obecného vzorce XXI



/ XXI /

v němž

$R_2$  má shora uvedený význam,

v přítomnosti kyseliny jako katalyzátoru.