



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330859**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

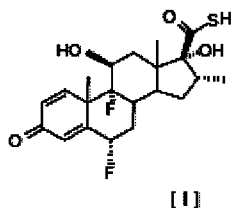
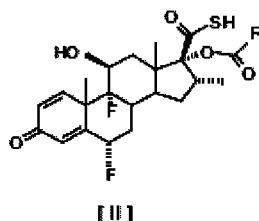
C07J 31/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20071996	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.02 PCT/GB2004/005052
(22)	Inng.dag	2007.04.19	(85)	Videreføringsdag	2007.04.19
(24)	Løpedag	2004.12.02	(30)	Prioritet	2004.10.19, PT, 103202
(41)	Alm.tilgj	2007.07.06			
(45)	Meddelt	2011.08.01			
(73)	Innehaver	Hovione Inter Ltd, Bahnhofstrasse 21, CH-6000 LUCERNE 7, Sveits Luis Sobral, R. Fernão Mendes Pinto, 7-1 F, Infantado, PT-2670-388 LOURES, Portugal Dionisio Martin, Teso de San Nicolas, 23-2 C, ES-37008 SALAMANCA, Spania William Heggie, Rua João António Moínho, 43 Cabanas, PT-2950-656 PALMELA, Portugal Emilia Leitão, Av. do Brasil, 145-3 Dto., PT-2735-675 SÃO MARCOS, Portugal			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for esterifisering av karbothiotisk syre			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03066654 A, US 4335121			
(57)	Sammendrag				

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (II)

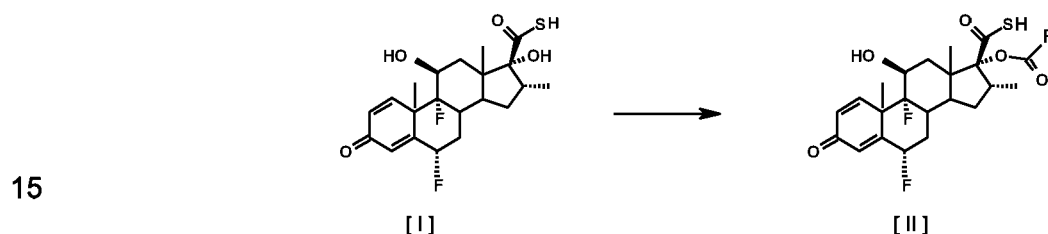


ved esterifisering av C-17 hydroksylgruppen av 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelsen av formel (I) omfatter behandling av forbindelse (I) med et lite overskudd av et acylklorid av den generelle formelen R-COCl, hvor R representerer -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH(CH₃)₂, i et inert løsningsmiddel i nærvær av et tertiært amin. Fremgangsmåten blir fortrinnsvis utført ved bruk av pyridin i nærvær av aceton, ved en temperatur fra 5°C til -20°C.

Framgangsmåte for esterifisering av en karbothiotisk syre

Foreliggende oppfinnelse angår generelt en framgangsmåte for å esterifisere en karbothiotisk syre, særlig men ikke utelukkende, i framstillingen av fluticasone-propionat; og til bruk av enkelte mellomprodukt.

I et aspekt angår foreliggende oppfinnelse en forbedret framgangsmåte for esterifisering av C-17 hydroksyl-gruppen av 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse av formel [I], omfattende behandling av dette mellomproduktet med et lite overskudd av et acyl-klorid med den generelle formelen R-COCl, hvor R er -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH(CH₃)₂, i nærvær av et egnet tertiært amin, i et inert løsningsmiddel, ved en temperatur mellom 5°C og -20°C, for selektivt å oppnå 17 α -acyl-derivatet av formel [II].

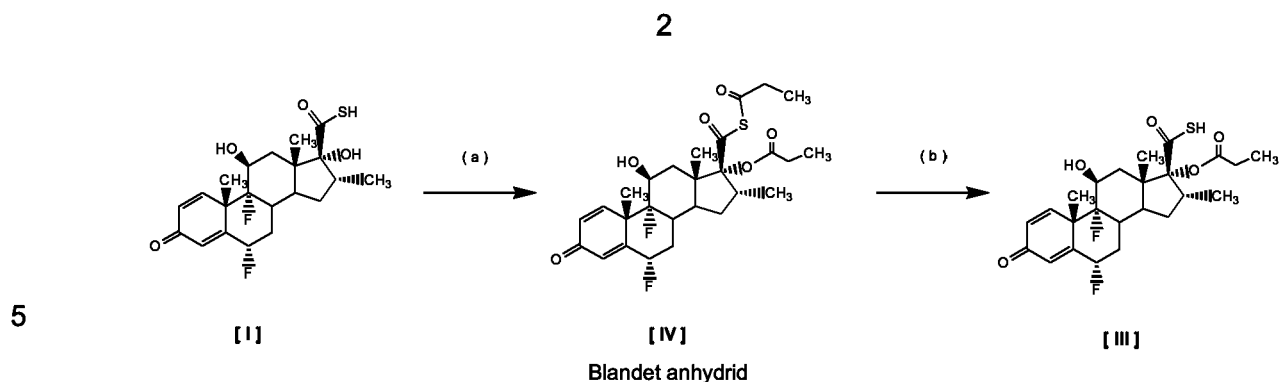


Denne oppfinnelsen framskaffer en esterifiserings-prosess som er enklere og mer økonomisk effektiv enn de som er omtalt i kjent teknikk, fordi den undertrykker en av de to kjemiske reaksjonene beskrevet i de prosessene. Et annet trekk med prosessen i samsvar med oppfinnelsen er at den gir 17 α -estere med høy renhet.

Mer spesifikt angår foreliggende oppfinnelse en forbedret framgangsmåte for framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloksy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse av formel [III], som er et mellomprodukt i syntesen av fluticasone-propionat, en aktiv ingrediens benyttet som et anti-inflammatorisk steroid, effektivt for behandling av inflammatoriske sykdommer så som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom.



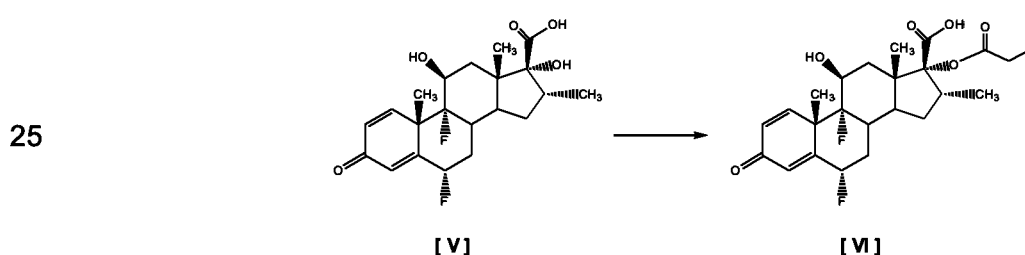
US patent 4,335,121, Britiske patenter GB 2,088,877, GB 2,137,206, US patent 4,578,221 og J. Med. Chem., 1994, 37, 3717-3729, beskriver 17 α -propionyleringen av forbindelse [I], for å oppnå fluticasone-propionat mellomproduktet [III], gjennom de to kjemiske trinnene vist nedenfor, via den blandete anhydrid-forbindelsen [IV].



I det første trinnet (a) ble det blandete anhydridet [IV] framstilt med et overskudd på i det minste 2 mol propionyl-klorid per mol forbindelse [I], in nærvær av trietylamin og ved bruk av diklormetan som løsningsmiddel. Ved avslutning av propionylerings-reaksjonen, ble reaksjonsblandingen opparbeidet og et mattgult fast stoff ble oppnådd. I det andre trinnet (b), ble dette faste stoffet løst i aceton og behandlet med dietylamin, for å konvertere det blandete anhydridet til forbindelse [III]. Så snart aminolyse-reaksjonen var fullstendig, ble reaksjonsblandingen opparbeidet for å isolere forbindelse [III].

Internasjonal patent søknad WO 03/066654 gjør krav på framstillingen av mellomproduktet [III] ved å: (a) reagere forbindelse [I] med i det minste 1,3 mol av et aktivert derivat av propionsyre per mol forbindelse [I], og fjerne av den svovel-forbundete delen fra enhver forbindelse av formel [IV] med et organisk primært eller sekundært amin så som dietanolamin eller N-metylpiperazin.

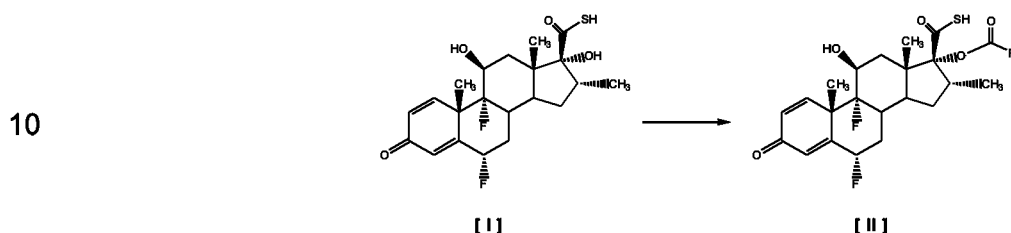
Patentsøknad WO 01/62722 omtaler 17 α -esterifiseringen av oksysyre-forbindelsen [V] med et alkanoyl-halid, i nærvær av en base, og spesielt beskrives framstillingen av 17 α -propionat-forbindelsen av formel [VI]



ved å: (a) reagere oksysyren av formel [V] med 2,3 mol propionyl-klorid per mol forbindelse [V], ved bruk av trietylamin som base, og (b) *in situ* reagere forbindelsen oppnådd i (a) med dietylamin.

Alle de 17 α -acylerings-prosedyrene som er beskrevet i kjent teknikk, enten for den karbothiotiske syren [I] eller den beslektete karboksyliske syren [V], benytter et overskudd av den acylerende forbindelsen for å sikre komplettering av 17 α -acyleringen, og krever dermed aminolyse, med et hensiktsmessig primært eller sekundært amin, av ethvert dannet blandet anhydrid.

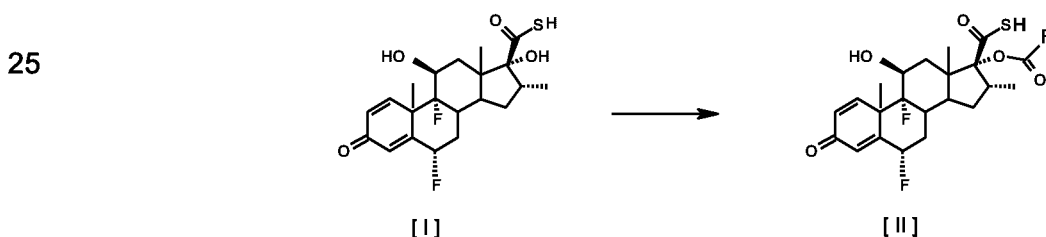
Det er nå funnet at transformasjonen av den karbothiotiske syre-forbindelsen [I] til forbindelsene av den generelle formel [II], kan selektivt forekomme direkte, med negligierbar dannelse av det tilsvarende blandete anhydridet, under forhold som er beskrevet her. Ved å følge framgangsmåten i samsvar med foreliggende oppfinnelse, blir mellomproduktet 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse [I], direkte konvertert til forbindelser med den generelle formelen [II]



ved reaksjon med et lite overskudd av det tilsvarende acyl-kloridet, i et inert løsningsmiddel, i nærvær av et egnet tertiært amin.

15 Den spesifikke fordelene med foreliggende oppfinnelse i forhold til de i kjent teknikk, er at forbindelsene av den generelle formelen [II] oppnås direkte fra forbindelse [I], uten behov for å utføre aminolyse av det tilsvarende blandete anhydridet. I tillegg, under aminolyse-forholdene beskrevet i kjent teknikk, er den kjemiske stabiliteten av karbothiotisk-syre derivater, så som forbindelse [III], begrenset, derfor gir den forenklete prosessen i samsvar med foreliggende oppfinnelsen 17 α -estere med høyere renhet, ved å eliminere aminolyse-reaksjonen.

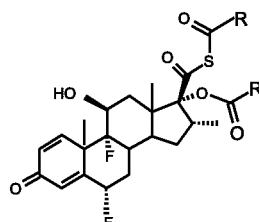
I samsvar med foreliggende oppfinnelse, er det framskaffet en framgangsmåte for å framstille forbindelser av formelen [II]



ved esterifisering av C-17 hydroksyl-gruppen av 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse av formel [I], idet framgangsmåten omfatter behandling av forbindelse [I] med et lite overskudd av et acyl-klorid av den generelle formelen R-COCl, hvor R representerer -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH(CH₃)₂, i et inert løsningsmiddel, i nærvær av et tertiært amin. Prosessen utføres fortrinnsvis ved en temperatur på fra 5°C til -20°C.

Oppfinnelsen framskaffer også bruk av forbindelser av formel [II] når de framstilles i samsvar med framgangsmåten av oppfinnelsen, for framstilling av terapeutisk nyttige medikamenter.

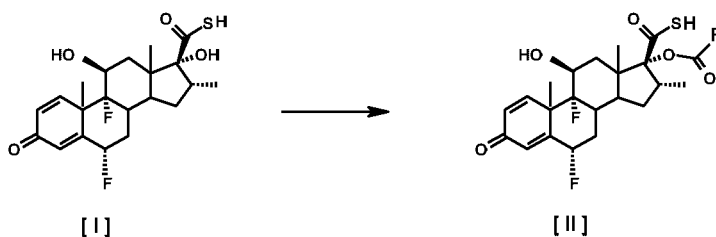
Foreliggende oppfinnelse framskaffet en forbedret og forenklet framgangsmåte for den selektive 17 α -esterifiseringen av forbindelsen [I], som danner neglisjerbare mengder av blandete anhydrider med den generelle formelen [VII]



[VII]

hvor R representerer -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH(CH₃)₂, uten behov for å utføre aminolyse-reaksjon på de tilsvarende blandete hydrolysene.

Framgangsmåten omfatter reaksjonen av forbindelse [I], 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, med et lite overskudd av en acylklorid med den generelle formelen R-COCl, hvor R representerer -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH(CH₃)₂, i nærværet av et egnet organisk tertiært amin, i et inert løsningsmiddel, for å gi forbindelsene av den generelle formelen [II]



[I]

[II]

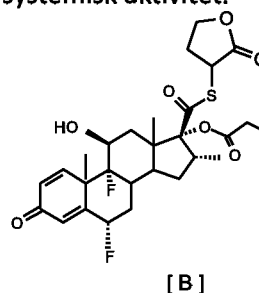
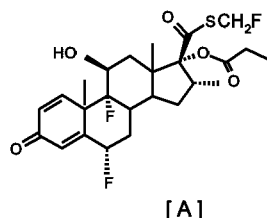
hvor R representerer -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ or -CH(CH₃)₂.

En særlig foretrukket utførelse av den foreliggende oppfinnelsen for å framskaffe en forbedret framgangsmåte for framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloksy-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse av formel [III], omfatter å reagere 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre [I] med et lite overskudd av propionyl-klorid, i nærvær av et egnet tertiært amin, i et inert løsningsmiddel.

Forbindelsen av formel [III] er et kjent mellomprodukt nyttig i framstillingen av anti-inflammatoriske steroider så som fluticasone-propionat av formel [A] (beskrevet i US 4 335 121), sp, er svært effektivt i behandlingen av inflammatoriske sykdommer så som astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), og i framstillingen av den relaterte 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-

16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloksy-androsta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl) esteren av formel [B] (beskrevet i søknad WO 97/24365), som innehar nyttig anti-inflammatorisk aktivitet og har lite eller ingen systemisk aktivitet.

5



10 Følgelig framskaffer oppfinnelsen også en framgangsmåte for å framstille fluticasone-propionat, idet framgangsmåten omfatter framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre i samsvar med framgangs-måten av oppfinnelsen og konvertering av forbindelsen til fluticasone-propionat.

Det er også framskaffet en framgangsmåte for framstilling av 6 α -9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl) ester, idet framgangsmåten omfatter framstilling av 6 α , 9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre i samsvar med fram-gangsmåten av oppfinnelsen, og konvertering av forbindelsen til den nevnte S-esteren.

Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer en fordelaktig framgangsmåte for framstillingen av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbo-thiotisk syre, forbindelse av formel [III] omfattende behandling av forbindelsen [I], 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, med et lite overskudd av propionyl-klorid, i nærvær av et egnet tertiært amin, i et inert løsningsmiddel, ved en temperatur mellom 5°C og -20°C.

25 Acyl-kloridet med den generelle formelen R-COCl blir fortrinnsvis benyttet i framgangsmåten av foreliggende oppfinnelse i et molart forhold fra 1,0 til 1,2 mol acyl-klorid per mol utgangs-forbindelse [I], fortrinnsvis i en mengde innen dette området.

Inerte løsningsmidler for 17 α -acylerings-framgangsmåten for den foreliggende oppfinnelsen inkluderer aceton, tetrahydrofuran, dimetylacetamid, diklormetan, etyl-acetat, 2-pentanon, 3-pentanon, 4-metyl-2-pentanon og 2-butanon. Aceton er det foretrukne løsningsmidlet.

30 Egnete tertiære aminer for å utføre den selektive 17 α -propionyleringen inkluderer pyridin, 2-picolin 3-picolin, 4-picolin, N-metylimidazol, og N-metylpyrrolidin.

17 α -acylerings-reaksjonen i samsvar med oppfinnelsen blir fortrinnsvis utført ved en temperatur mellom 5°C og -20°C.

Bruken av de tertiære aminene definert ovenfor, som hensiktsmessig for framgangsmåten i samsvar med patentet, presenterer fordeler i forhold til andre baser tidligere beskrevet i kjent teknikk, så som trietylamin, tripropylamin, etyldiisopropylamin, N,N-dimetylaniline, N,N-dimetylsykloheksylamin, uorganiske karbonater så som, f.eks. natriumhydrogen-karbonat, kalium-

5 karbonat og natrium-karbonat. Ved bruk av disse basene unngås dannelsen av høye nivå av den blandete anhydrid-forbindelsen [IV] eller ufullstendig forbruk av forbindelse [I] eller dannelsen av høyt nivå urenheter, hvilket er tilfellet når natrium-hydrogen-karbonat benyttes.

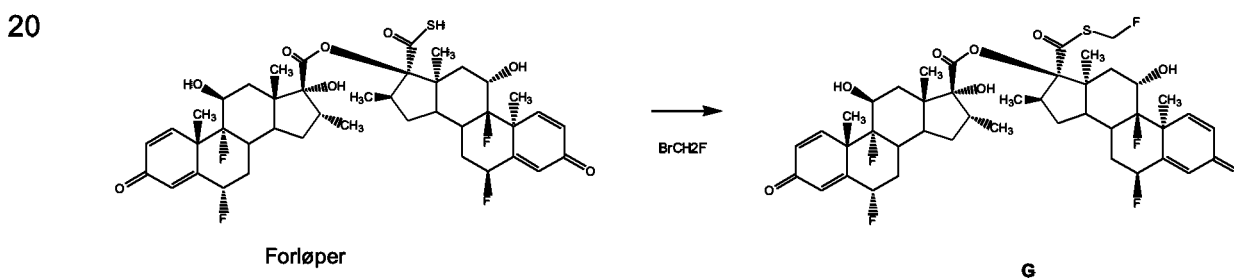
Under de foretrukne forholdene av den foreliggende oppfinnelsen, går 17 α -esterifisering til komplettering med 1,0 til 1,2 mol propionyl-klorid per mol forbindelse [I], i nærvær av pyridin, og

10 nivåene av blandet anhydrid funnet under reaksjonen er under 3% (i area, ved HPLC). Med disse lave nivåene av blandet anhydrid, er ikke aminolyse-reaksjonen påkrevd, og forbindelse [III] isoleres med en høy grad av renhet, ved opparbeidelse av propionylerings-reaksjonen.

Under forholdene beskrevet i kjent teknikk, når forbindelse [III] blir framstilt via det blandete anhydridet, kan delvis degradering av forbindelse [III] forekomme under aminolyse-reaksjonen.

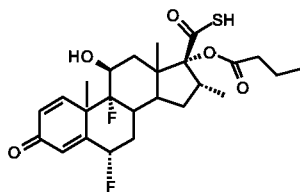
15 Denne degraderingen er særlig problematisk når forlenget reaksjons-tid forekommer, hvilket er forventet i industriell skala. Under forholdene som er beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen, unngås denne *in situ* degraderingen av forbindelse [III].

Det er funnet at ved å følge kjent teknikk, dannes en forløper (G forløper) til en urenhet (urenhet G).

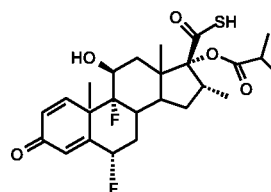


Med framgangsmåten i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen, dannes dimer G ved nivå under 0,3%, dimer G er vanskelig å fjerne fra det endelige produktet, fluticasone-propionat, ved rekrystallisering når nivåene er høyere enn 0,5%, Dermed unngås gjentatte rekrystalliseringer for å oppnå material av den nødvendige renhet, hvilket betydelig reduserer det totale utbyttet.

30 En annen utførelse av denne oppfinnelsen framskaffer en forbedret framgangsmåte for framstilling av forbindelsene 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -butyryloxy-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelse av formel [VIII] og 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -isobutyryloxy-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre av formel [IX].



[VIII]



[IX]

5

Forbindelser av formel [VIII] og [IX] er direkte framstilt fra forbindelse [I] ved reaksjon med et lite overskudd av det tilsvarende acyl-klorid, uten behov for å utføre en aminolyse-reaksjon av de tilsvarende blandete anhydridene.

I samsvar med et foretrukket aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er esterifisering av forbindelse [I] for å oppnå forbindelse [VIII], utført med 1,0 til 1,2 mol butyryl-klorid, i aceton, i nærvær av pyridin, ved en temperatur mellom 5°C og –20°C, fortrinnsvis mellom 5°C og 0°C. Esterifiseringen av forbindelse [I] for å oppnå forbindelse [IX] er fortrinnsvis utført med 1,0 til 1,2 mol isobutyryl-klorid, i aceton, i nærvær av pyridin, ved en temperatur mellom 5°C og –20°C, fortrinnsvis mellom 5°C og 0°C.

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen og enkelte foretrukne utførelser og er unntatt for begrensende karakter for ramma for oppfinnelsen.

Eksempel 1: Framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre

En suspensjon av forbindelse [I] (10 g, 0,024 mol) i aceton (175 ml) ble avkjølt til –20°C og behandlet med pyridin (30 ml) og propionyl-klorid (2,3 ml, 0,026 mol), mens temperaturen ble holdt mellom –20°C og –15°C. Blandingen ble rørt ved –20°C/–15°C inntil reaksjonen var fullstendig. En andre tilsats av propionyl-klorid (0,02 ml) kan utføres om nødvendig for å komplettere reaksjonen. Forbindelse [III] felles ut ved tilsats av vann (240 ml) og konsentrert saltsyre (30 ml). Suspensjonen ble rørt i 2 timer ved en temperatur mellom 0°C og 5°C, filtrert, og den våte kaken ble vasket med kaldt vann inntil nøytral pH. Det faste stoffet ble tørket ved en temperatur under 40°C, under vakuum, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt til off-white fast stoff (10,04 g; 88%; Renhet, areal % ved HPLC: 96,1%).

Eksempel 2: Framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -isobutyryloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre

Isobutyryl-klorid (0,28 ml, 0,0027 moles) ble sakte satt til en blanding av aceton (17,5 ml), forbindelse [I] (1 g, 0,0024 mol) og pyridin (3 ml), ved temperaturer mellom 5°C og 0°C, og blandingen ble rørt ved det temperatur-området inntil forbindelse [I] var brukt opp. Ved

30

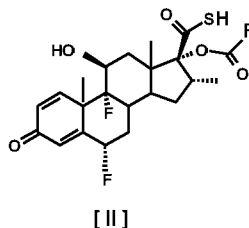
komplettering av reaksjonen ble tittel-forbindelsen felt ut ved tilsats av vann (24 ml) og konsentrert saltsyre (3 ml). Suspensjonene ble rørt i 1 til 2 timer, ved en temperatur mellom 0°C og 5°C, filtrert, og den våte kaken ble vasket med kaldt vann inntil nøytral pH. Det våte faste stoffet ble tørket ved en temperatur lavere enn 40°C, under vakuum, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt til off-white fast stoff (1,09 g; 93%; Renhet, areal % ved HPLC: 94,8%).

Eksempel 3: Framstilling av 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17 α -propionyloxy-3-oxoandrost-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre

En suspensjon av forbindelse [I] (1 g, 0,0024 mol) i aceton (17 ml) ble avkjølt til en temperatur mellom -20°C og -15°C. N-metylimidazol (2,9 ml) og propionyl-klorid (0,23 ml, 0,0026 mol) ble sekvensielt satt til løsningen, mens temperaturen mellom -20°C og 15°C ble opprettholdt. Ved komplettering av reaksjonen, ble forbindelse [III] felt ut ved tilsats av vann (24 ml) og konsentrert saltsyre (3 ml). Suspensjonen ble rørt i 2 timer ved ca 0°C, filtrert, og den våte kaken ble vasket med kaldt vann inntil nøytral pH. Det våte faste stoffet ble tørket ved en temperatur under 40°C, under vakuum, for å gi tittel-forbindelsen som et hvitt til off white fast stoff (1,0 g; 88%; Renhet, areal % ved HPLC: 96,8%).

Patentkrav**1. Framgangsmåte for framstilling av forbindelser av formel [II]**

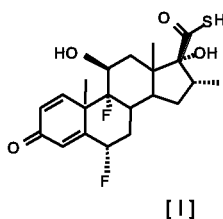
5



ved esterifisering av C-17 hydroksyl-gruppen av 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroksy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -karbothiotisk syre, forbindelsen av formel [I], **karakterisert** ved at

10 framgangsmåten omfatter behandling av forbindelse [I] med fra 1,0 mol til 1,2 mol av et acyl-klorid av den generelle formelen R-COCl, hvor R representerer CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller —CH(CH₃)₂, per mol forbindelse [I], i et inert løsningsmiddel, i nærvær av et tertiært amin, som er pyridin, 2-picolin, 3-picolin, 4-picolin, N-metylimidazol, eller N-metylpyrrolidin, fortrinnsvis pyridin, 3-picolin, 4-picolin, N-metylimidazol, eller N-metylpyrrolidin.

15



20 2. Framgangsmåte i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at framgangsmåten utføres ved en temperatur fra 5°C til -20°C.

25

3. Framgangsmåte i samsvar med krav 1 eller 2, **karakterisert** ved at acyl-kloridet med den generelle formelen R-COCl er propionyl-klorid, R representerer -CH₂CH₃.

4. Framgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at det tertiære aminet er pyridin eller N-metylimidazol.

30

5. Framgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at det tertiære aminet er pyridin.

6. Framgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at det inerte løsningsmidlet er aceton.

7. Framgangsmåte i samsvar med et av kravene 1-5, **karakterisert** ved at pyridin blir benyttet som tertiært amin og det inerte løsningsmidlet er aceton, tetrahydrofuran, dimetylacetamid, diklor-metan, etyl-acetat, 2-pentanone, 3-pentanone, 4-metyl-2-pentanone eller 2-butanone, fortrinnsvis aceton.
- 5
8. Framgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at reaksjonen utføres ved en temperatur fra -15°C til -20°C .
9. Framgangsmåte i samsvar med et av de foregående krav, hvor acyl-kloridet med den generelle formelen R-COCl , er butyryl-klorid, R representerer $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, **karakterisert** ved at forbindelse [I] blir behandlet med 1,0 til 1,2 mol butyryl-klorid per mol av forbindelse [I], i nærvær av pyridin, i aceton, ved en temperatur fra 5°C til -20°C , fortrinnsvis fra 5°C til 0°C .
- 10
10. Framgangsmåte i samsvar med et av kravene 1 til 8, hvor acyl-kloridet med den generelle formelen R-COCl , er isobutyryl-klorid, R representerer $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, **karakterisert** ved at forbindelse [I] blir behandlet med 1,0 til 1,2 mol isobutyryl-klorid per mol forbindelse [I], i nærvær av pyridin, i aceton, ved en temperatur fra 5°C til -20°C , fortrinnsvis fra 5°C til 0°C .
- 15
11. Framgangsmåte for framstilling av fluticasone-propionat, **karakterisert** ved å omfatte framstilling av $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroksy- 16α -metyl- 17α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene- 17β -karbothiotisk syre i samsvar med de foregående krav, og å konvertere forbindelsen til fluticasone-propionat.
- 20
12. Framgangsmåte for framstilling av $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-diene- 17β -karbothiotisk syre S-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl) ester, **karakterisert** ved å omfatte framstilling av $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroksy- 16α -metyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-3-oxoandrosta-1,4-diene- 17β -karbothiotisk syre i samsvar de foregående krav, og å konvertere forbindelsen til nevnte S-ester.
- 25
13. Framgangsmåte for framstilling av terapeutisk nyttige medikamenter, **karakterisert** ved å omfatte framstilling av en forbindelse av formel [II], i samsvar med framgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 11, og framstilling av medikamentene fra denne.
- 30