



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132100

(51) Int. Cl.² C 07 J 7/00

(21) Patensøknad nr. 205/69

(22) Inngitt 18.01.69

(23) Løpedag 18.01.69

(41) Alment tilgjengelig fra 21.07.69

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.06.75

(30) Prioritet begjært 19.01.68, Storbritannia, nr. 3100/68

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av 9 α , 21-dihalogen - 11 β -hydroksy - 17 α -alkanoyloksy-pregn-4-en- (eller -pregna-1,4 dien-) 3,20-dioner.

(71)(73) Søker/Patenthaver GLAXO LABORATORIES LIMITED,
Greenford, Middlesex,
England.

(72) Oppfinner ELKS, Joseph, Golders Green, London N.W.11,
PHILLIPPS, Gordon Hanley, Greenford, Middlesex,
MAY, Peter John, North Harrow, Middlesex,
England.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

(56) Anførte publikasjoner Britisk patent nr. 870123, 913942

132100

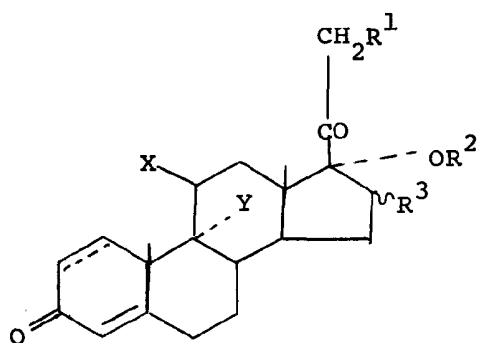
Denne oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av nye anti-inflammatoriske steroider av pregnanserien.

Mange forbindelser av pregnanserien er velkjente til behandling av inflammasjoner både innvendig og utvendig. Forbindelser som har særlig høy anti-inflammatorisk virkning ved topisk administrering, er blitt av særlig interesse, ettersom behandling av topiske inflammasjoner er en særlig viktig del av dermatologisk praksis. Det er generelt antatt at i kroppen vil steroider som er i besittelse av anti-inflammatorisk aktivitet, nødvendigvis ha innvirkning på det intermediære stoffskifte, og denne innvirkning betegnes "glukokortikoid virkning". I tillegg til glukokortikoid virkning forårsaker anti-inflammatoriske steroider også generelt i kroppen en forstyrrelse av mineral- og væskebalansen, og denne virkning betegnes "mineralokortikoid virkning".

Ved bruk av steroider for innvendig anti-inflammatorisk behandling, er høy anti-inflammatorisk virkning sterkt foretrukket sammenlignet med glukokortikoid virkning, ettersom det da blir mulig å behandle inflammatoriske lidelser med mindre sannsynlighet for uønskede bivirkninger så som forstyrrelse av det intermediære stoffskifte. Det skal legges merke til at dette er særlig viktig for forbindelser til topisk bruk, ettersom slike steroider i stor utstrekning anvendes for behandling av lokal inflammasjon, og det er velkjent at absorpsjon av forbindelsen gjennom huden kan finne sted med resulterende uønsket systemisk virkning. Forholdet mellom ren anti-inflammatorisk virkning og glukokortikoid virkning for et anti-inflammatorisk steroid er derfor viktig.

Som et resultat av omfattende forskning er det nu funnet frem til en ny klasse steroider som har god anti-inflammatorisk virkning, særlig ved topisk administrering, sammen med et generelt godt forhold mellom ren anti-inflammatorisk aktivitet og uønsket glukokortikoid aktivitet.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den generelle formel



I

hvor

- a) X er en hydroksygruppe i β -konfigurasjonen,
 R^1 er et fluor-, klor-, brom- eller jodatom,
 R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer,
 R^3 er en metylgruppe eller en metylengruppe ($=CH_2$),
 Y er et fluoratom eller (forutsatt at R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 2 eller 3 karbonatomer) et kloratom, og
 ———— betyr en enkelt- eller dobbelbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I; eller
- b) X er en ketogruppe
 R^1 er et fluor-, klor-, brom- eller jodatom,
 R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 1-4 karbonatomer,
 R^3 er en metylgruppe eller (når R^1 er et fluoratom) en metylengruppe,
 Y er et fluoratom, og
 ———— betyr en enkelt- eller dobbeltbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I; eller
- c) R^1 og Y er fluoratomer, R^3 er en metylgruppe i β -konfigurasjonen,
 X er en hydroksygruppe i β -konfigurasjone, og
 ———— betyr en dobbeltbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I, og
 R^2 er en valerylgruppe.

Forbindelser med formel I som er særlig foretrukne på grunn av sin særlig gunstige topiske anti-inflammatoriske aktivitet og/eller forhold mellom topisk anti-inflammatorisk aktivitet og glukokortikoid aktivitet, er de i hvilke R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende minst 2 karbonatomer og R^3 er en metylgruppe i α - eller β -konfigurasjon eller en metylengruppe, og 1,4 forbindelsene med formel I er spesielt foretrukne.

En klasse særlig foretrukne forbindelser med formel I med høy topisk

anti-inflammatorisk aktivitet er de forbindelser i hvilke Y er et kloratom og R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 2 eller 3 karbonatomer, og hvor X fortrinnsvis er en β -hydroksygruppe, og R^3 er fortrinnsvis en metylgruppe i β -konfigurasjon, og R^1 er fortrinnsvis et klor- eller bromatom. Forbindelser med formel I som har et særlig gunstig forhold mellom topisk anti-inflammatorisk aktivitet og glukokortikoid aktivitet, omfatter de forbindelser i hvilke Y er et kloratom og R^2 er en acetylgruppe, særlig slike forbindelser i hvilke R^1 representerer et klor- eller bromatom. I slike forbindelser er X fortrinnsvis en β -hydroksygruppe og R^3 er fortrinnsvis en metylgruppe i β -konfigurasjon.

En ytterligere klasse særlig fortrukne forbindelser med formel I som har høy topisk anti-inflammatorisk aktivitet, er de forbindelser i hvilke Y er et fluoratom og R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 2 - 4 karbonatomer, fortrinnsvis en lineær alkanoylgruppe, og hvor X fortrinnsvis er en β -hydroksygruppe og R^3 fortrinnsvis er en metylgruppe i β -konfigurasjon.

Forbindelser med formel I som har et særlig gunstig forhold mellom topisk anti-inflammatorisk aktivitet og glukokortikoid aktivitet, omfatter de forbindelser i hvilke Y er et fluoratom og R^2 er en butyryl- eller isobutyrylgruppe når R^1 er et fluoratom, eller R^2 er en propionylgruppe når R^1 er et jodatom. I slike forbindelser er X fortrinnsvis en β -hydroksygruppe og R^3 er fortrinnsvis en metylgruppe i β -konfigurasjon.

En ytterligere klasse foretrukne forbindelser med formel I som har høy topisk anti-inflammatorisk aktivitet og et særlig gunstig forhold mellom topisk anti-inflammatorisk aktivitet og glukokortikoid aktivitet, er de forbindelser i hvilke R^3 er en metylgruppe i α -konfigurasjon og R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende minst 3 karbonatomer, og særlig slike forbindelser hvor R^1 er et klor- eller bromatom. I slike forbindelser er Y fortrinnsvis et fluoratom og X er fortrinnsvis en β -hydroksygruppe.

En ytterligere klasse foretrukne forbindelser med formel I som har høy topisk anti-inflammatorisk aktivitet og et særlig gunstig forhold mellom topisk anti-inflammatorisk aktivitet og glukokortikoid aktivitet, er de forbindelser i hvilke X er en ketogruppe og R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 2 - 4 karbonatomer, og hvor R^3 fortrinnsvis er en metylgruppe, fortrinnsvis i β -konfigurasjon, eller en metylengruppe, R^1 er fortrinnsvis fluor eller klor, og Y er fortrinnsvis fluor.

En ytterligere klasse foretrukne forbindelser med formel I som har høy topisk anti-inflammatorisk aktivitet, er de i hvilke R^3 er en metylen- gruppe og R^2 inneholder 2 - 4 karbonatomer, og hvor X fortrinnsvis er en β -hydroksygruppe, og Y fortrinnsvis er et fluoratom.

Forbindelser i hvilke gruppen R^3 er en metylgruppe i β -konfigurasjon,

har generelt høyere anti-inflammatorisk aktivitet enn de tilsvarende forbindelser i hvilke den er en metylgruppe i α -konfigurasjon eller en metylen-gruppe, og foretrekkes således når en høy grad av topisk anti-inflammatorisk aktivitet ønskes.

Generelt foretrekkes forbindelser med formel I i hvilke R^1 er et fluor-, klor- eller brom-atom.

Forbindelser med formel I i hvilke Y er et fluoratom foretrekkes generelt når en høy grad av topisk anti-inflammatorisk aktivitet ønskes.

Et ytterligere trekk ved oppfinnelsen omfatter også fremstilling av 9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-17 α -valeryloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion som har god topisk anti-inflammatorisk aktivitet og et godt terapeutisk forhold.

Forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen som har særlig høy anti-inflammatorisk aktivitet, skal illustreres ved hjelp av forbindelser med den ovenstående formel I hvor gruppene R^1 , R^2 , R^3 , X og Y har de betydninger som er angitt i den følgende tabell I, for forbindelsene nr. 1-20, 22-43 og 45-48.

Tabell I
 $\Delta^{1,4}$ forbindelser

Forbindelse nr.	R^1	R^2	R^3	X	Y
1	F	CH ₃ CO-	β -CH ₃	β -OH	F
2	Cl	"	"	"	"
3	Br	"	"	"	"
4	I	"	"	"	"
5	F	C ₂ H ₅ CO-	"	"	"
6	Cl	"	"	"	"
7	Br	"	"	"	"
8	I	"	"	"	"
9	F	n-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
10	Cl	"	"	"	"
11	F	iso-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
12	Cl	"	"	"	"
13	F	n-C ₄ H ₉ CO-	"	"	"
14	Cl	CH ₃ CO-	"	"	Cl
15	Br	CH ₃ CO-	"	"	"
16	Cl	C ₂ H ₅ CO	"	"	"
17	Br	"	"	"	"
18	F	CH ₃ CO-	"	=O	F

Tabell I (forts.)

 $\Delta^{1,4}$ forbindelser

Forbindelse nr.	R ¹	R ²	R ³	X	Y
19	Br	CH ₃ CO-	β -CH ₃	=O	F
20	Cl	C ₂ H ₅ CO-	"	"	"
21	Br	"	"	"	"
22	Cl	n-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
23	Cl	CH ₃ CO-	α -CH ₃	β -OH	"
24	Cl	C ₂ H ₅ CO-	"	"	"
25	Br	"	"	"	"
26	I	"	"	"	"
27	Cl	n-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
28	Br	"	"	"	"
29	Cl	iso-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
30	Br	"	"	"	"
31	Cl	n-C ₃ H ₇ CO-	"	=O	"
32	F	CH ₃ CO-	=CH ₂	β -OH	"
33	Cl	"	"	"	"
34	Br	"	"	"	"
35	I	"	"	"	"
36	Cl	C ₂ H ₅ CO-	"	"	F
37	Br	"	"	"	"
38	F	n-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
39	Cl	"	"	"	"
40	Br	"	"	"	"
41	I	"	"	"	"
42	F	iso-C ₃ H ₇ CO-	"	"	"
43	Cl	"	"	"	"
44	Br	"	"	"	"
45	I	"	"	"	"
46	F	n-C ₃ H ₇ CO-	"	=O	"

 Δ^4 forbindelser

47	Cl	C ₂ H ₅ CO-	β -CH ₃	β -OH	F
48	Br	"	"	"	"

De i den foregående tabell I angitte forbindelser som har et særlig gunstig terapeutisk forhold er forbindelsene nr. 3, 5-11, 13, 14, 15, 17-24, 27, 29, 33, 35-37, 39, 41, 42 og 45.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan administreres topisk eller innvendig i form av farmasøytiske preparater på vanlig måte.

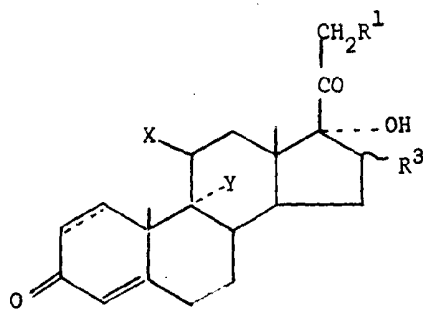
F.eks. kan de aktive steroider lages i form av et preparat som er egnet for topisk administrering i form av salver, væsker, kremer, pulvere, dråper (f.eks. øye- eller øredråper), spraypreparater (f.eks. for nese eller hals), stikkpiller, retensjonsklyster, tabletter eller pellets som kan tygges eller suges (f.eks. for behandling av after) og aerosolpreparater.

Topiske preparater kan administreres en eller flere ganger pr. dag til det betente område, og over hudområder kan tette bandasjer ofte med fordel anvendes.

For innvendig administrering kan de nye forbindelser f.eks. lages for oral, parenteral eller rektal administrering, f.eks. som siruper, eliksirer, pulvere, korn, tabletter, belagte tabletter, kapsler eller stikkpiller. For parenteral administrering kan vandige eller oljeaktige bæreremidler anvendes for fremstilling av injiserbare preparater. Sterile tablett- eller pellet-implantasjonsmidler kan også anvendes, f.eks. når langsom systemisk absorpsjon ønskes.

Forbindelsene fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan generelt administreres innvendig når systemisk adreno-kortikal terapi ønskes.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes således en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med den ovenfor angitte formel I, og fremgangsmåten karakteriseres ved at en forbindelse med formelen



(hvor R^1 , R^3 , X og Y er som ovenfor angitt) acyleres for å innføre den ønskede alkanoylgruppe i 17-stillingen.

Acyleringen kan utføres ved behandling av 17-hydroksy-utgangsforbindelsen med det passende syreanhydrid eller syreklorid, eventuelt i nærvær av et ikke-hydroksylisk oppløsningsmiddel og i nærvær av en sterk syrekatalysator. Det ikke-hydroksyliske oppløsningsmiddel kan f.eks. være

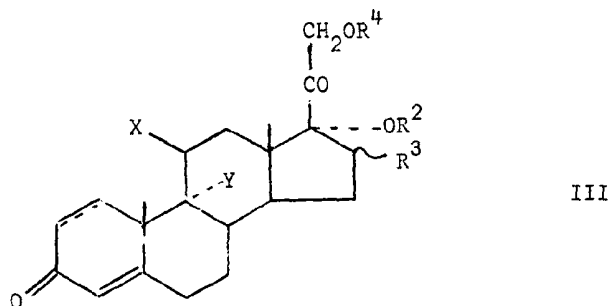
kloroform, metylenklorid eller benzen, og den sterke syrekatalysator kan f.eks. være perklorisyre, toluen-p-sulfonsyre eller en sterkt sur katione-bytterharpiks, f.eks. "Amberlite IR 120". De optimale reaksjonsbetingelser, særlig med hensyn til syrekonsentrasjon og reaksjonstid, bør bestemmes ved forsøk på forhånd under anvendelse av tynnsjikt-kromatografi.

Ved en ytterligere acyleringsmetode kan 17 α -hydroksy-utgangsforbindelsen omsettes med den passende alifatiske syre i nærvær av trifluor-eddiksyreanhydrid.

Forbindelser med formel I hvor X er en ketogruppe, kan f.eks. fremstilles ved acylering av en forbindelse med formel II hvor X er en keto-gruppe. Slike 11-ketoforbindelser kan f.eks. fremstilles ved oksydasjon av de tilsvarende 11 β -hydroksyforbindelser, hensiktsmessig med kromsyre, særlig i et inert oppløsningsmiddel så som vandig aceton, fortrinnsvis i nærvær av svovelsyre, og deretter acylering av 17-stillingen som beskrevet ovenfor. Alternativt kan en forbindelse med formel I i hvilken X er en hydroksygruppe fremstilles og deretter oksyderes.

Acyleringen av forbindelser med formel II er særlig hensiktsmessig for fremstilling av forbindelser med formel I hvor R¹ er fluor.

I henhold til et ytterligere trekk ved oppfinnelsen kan forbindelser med formel I fremstilles ved at en forbindelse med formelen



(hvor R², R³, X og Y er som ovenfor angitt og R⁴ er en organo-sulfonylgruppe) i et inert, polart medium omsettes med en forbindelse som tilveiebringer halogenidioner (idet halogenidionene er av halogenet R¹). Denne metode er særlig hensiktsmessig for fremstilling av forbindelser i hvilke R¹ er klor, brom eller jod.

Forbindelsen som tilveiebringer halogenidioner, kan f.eks. være et salt av et alkalimetall, f.eks. et litium-, natrium- eller kaliumhalogenid, et halogenid av et jordalkalimetall, f.eks. et magnesium- eller kalsiumhalogenid, et tertiært ammoniumhalogenid, f.eks. et lavere trialkylaminhydrohalogenid, f.eks. et trietylaminhydrohalogenid, et pyridinhydrohalogenid, et dimetylanilinhydrohalogenid, et kvartært ammoniumhalogenid, så som et

tetra-lavere-alkyl-ammoniumhalogenid, f.eks. et tetraetylammoniumhalogenid, eller et lavere-alkyl-pyridiniumhalogenid. Det polare medium bør fortrinnsvis være ikke-hydroksylisk, og egnede polare medier er f.eks. lavere alifatiske ketoner så som aceton, metyletylketon osv., amid-oppløsningsmidler, f.eks. lavere dialkylamider, f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid osv., hekсамetyl-fosforamid eller blandinger derav.

Omsetningen kan hensiktsmessig utføres ved temperaturer mellom 40 og 170°C, særlig ved reaksjonsmediets kokepunkt. Omsetningen er langsom og jo større halogenatomet er, desto lengre reaksjonstid er nødvendig.

Fremstillingen av 21-klorforbindelser kan f.eks. kreve en reaksjonstid på 1-3 dager, mens fremstillingen av 21-jod-forbindelsene kan kreve så mye som 13-14 dager eller mer. Omsetningen kan følges på vanlig måte, f.eks. ved å ta prøver fra reaksjonsblandingen fra tid til annen og undersøke prøvene ved tynnsjikt-kromatografi.

Ved fremstilling av forbindelser hvor R^1 er jod, kan det være hensiktsmessig først å danne det tilsvarende 21-bromid og deretter utbytte bromatomet med et jodatom ved omsetning med en forbindelse som tilveiebringer jodidioner i et polart medium under de generelle betingelser som er beskrevet ovenfor for omsetning med 21-sulfonatene.

For fremstilling av forbindelser i hvilke X er en ketogruppe, kan man starte med de tilsvarende 11-hydroksyforbindelser med formel III og oksydere 11-hydroksygruppen før eller etter omdannelsen av gruppen OR^4 til et halogenatom ved den ovenfor beskrevne metode.

I forbindelser med formel III kan gruppen R^4 være en alkyl-, aryl- eller aralkyl-sulfonylgruppe, f.eks. en metansulfonyl-, benzensulfonyl-, p-toluensulfonyl- eller p-brom-benzensulfonylgruppe. Forbindelser med formel III kan fremstilles på vanlig måte fra de tilsvarende 21-hydroksyforbindelser ved sulfonylering, f.eks. ved omsetning med det passende organosulfonylhalogenid, f.eks. kloridet, i nærvær av en syreakseptor så som et tertiært amin, f.eks. pyridin, trietylamin, N-metylmorfolin, dimetylanilin osv.

Utgangsmaterialer med formel II kan fremstilles fra de tilsvarende 21-hydroksyforbindelser ved generelt kjente metoder, f.eks. ved metodene beskrevet ovenfor for omdannelse av forbindelsene med formel III til forbindelser med formel I.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere:

Eksempel 1

9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion

Betametason-17-propionat (5,3 g) ble oppløst i pyridin (20 ml),

metansulfonylchlorid (5 ml) ble tilsatt, og oppløsningen fikk stå ved romtemperatur i 15 minutter, etter hvilken tid reaksjonen var fullstendig, som bedømt ved tynnsjikt-kromatografi. Oppløsningen ble deretter hellet i fortynnet, iskald saltsyre under omrøring, og det faste stoff ble frafiltrert og krystallisert fra vandig etanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse (4,5 g), sm.p. 177-179°C, $[\alpha]_D^{20} + 80^\circ$ (c 0,5 i CHCl_3), $\lambda_{\text{maks.}}$ 238-240 nm (ϵ 15,800) (Funnet: C, 58,2; H, 7,0. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FO}_8 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ krever C, 58,2; H, 6,8%).

Ved å følge den generelle fremgangsmåte ifølge eksempel 1 ble forbindelsene angitt i de følgende eksempler 2-11 fremstilt. Utgangsmaterialet var i hvert eksempel 21-alkoholen svarende til 21-metansulfonat. Rensningsmetoder og andre detaljer som var vesentlig forskjellige fra de som er angitt i eksempel 1, er angitt i hvert eksempel.

Eksempel 2

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Krystallisert fra metanol, sm.p. 199,5-200,5°C (Kofler), $[\alpha]_D^{20} + 77,5^\circ$ (c 1,14, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 237 nm (ϵ 16,500) (Funnet: C 59,0; H, 6,5; S, 6,3 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FO}_8\text{S}$ krever C, 58,6; H, 6,5; S, 6,3%).

Eksempel 3

17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Produktet ble rensset ved fortynning av en metanolisk oppløsning med vann for å gi et amorft, fast stoff med sm.p. 112-117°C (Kofler), $[\alpha]_D^{20} + 73,2^\circ$ (c 1,1, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 238 nm (ϵ 14,700) (Funnet: S, 6,0. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FO}_8\text{S}$ krever S, 5,9%).

Eksempel 4

9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Forbindelsen hadde etter utfelling med iskald, fortynnet saltsyre $\nu_{\text{maks.}}$ (i nujol) 3350, 1730, 1668, 1180 og 886 cm^{-1} .

Eksempel 5

9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion

Reaksjonsblandingen fra sulfonyleringsreaksjonen ble fortynnet med vann for å gi den i tittelen angitte forbindelse som et amorft, fast stoff med $\nu_{\text{maks.}}$ (i bromoform) 1730, 1670, 1630 og 1360 cm^{-1} .

Eksempel 69 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylen-17-propionyloksy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Sulfonyleringsreaksjonen ble utført ved 0°C i 1 time, blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat, og den i tittelen angitte forbindelse ble utvunnet ved avdampning av oppløsningsmidlet.

Eksempel 79 α -klor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion

Det amorfte råprodukt erholdt ved utfelling fra reaksjonsoppløsningen, ble rensed ved preparativ tynnsjikkromatografi og krystallisert fra acetonepetroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. 186° [α]_D +100,8° (c 1,0 dioksan) (Funned: C, 57,0; H, 6,4; Cl, 6,8; S, 5,8. C₂₆H₃₅ClO₈S krever C, 57,5; H, 6,5; Cl, 6,5; S, 5,9%).

Eksempel 817-acetoksy-9 α -klor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Sulfonyleringsreaksjonen ble utført i 30 minutter ved 0°C, reaksjonsblandingen ble hellet i isavkjølt 2N-saltsyre og filtrert for å gi den i tittelen angitte forbindelse (97% utbytte).

Utgangsmaterialet for dette eksempel (17 α -acetoksy-9 α -klor-11 β ,21-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion) ble fremstilt fra den tilsvarende 17 α ,21-diol via etylortoacetatet og hydrolyse av sistnevnte med vandig eddiksyre (kfr. britisk patent nr. 1.047.518). Det hadde sm.p. 178-180°C (spaltn.), [α]_D + 118,5 (c, 1,4 i dioksan), $\lambda_{maks.}$ (EtOH) 238 nm (ϵ = 15.640).

Eksempel 917-Butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Sulfonyleringsreaksjonen ble utført i 30 minutter ved 0°C, reaksjonsblandingen ble hellet i iskald 2N saltsyre, og den brungule, amorfte forbindelse angitt i tittelen ble fjernet ved filtrering og vasket omhyggelig med vann. Den hadde $\lambda_{maks.}$ 238 nm (ϵ 15.500), $\nu_{maks.}$ (i nujol) 3505, 1721, 1677, 1182 og 888 cm⁻¹.

Eksempel 109 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Sulfonyleringsreaksjonen ble utført i 30 minutter ved 0°C, og oppløsningen ble hellet i 2N saltsyre for å gi et fløtefarvet bunnfall av den amorfe forbindelse angitt i tittelen, λ_{maks} 238 nm (ϵ 16.000).
 ν_{maks} (i bromoform) 3633, 1730, 1658, 1625, 1355 og 888 cm^{-1} .

Eksempel 1117-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Sulfonyleringsreaksjonen ble utført ved 0°C i 1,25 timer, og reaksjonsblandingen ble hellet i vann inneholdende 2N svovelsyre. Det utfelte materiale ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann, tørret (MgSO_4) og inndampet for å gi den i tittelen angitte forbindelse som et skum.

Eksempel 1217-butyryloksy-9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-14-dien-3,11,2 α -trion

En oppløsning av 17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (1,87 g) i aceton (55 ml) ble avkjølt i et isbad og behandlet dråpevis under omrøring med en oppløsning av kromsyre (1,4 ml) fremstilt av kromtrioksyd (66,7 g) i vann (250 ml) inneholdende konsentrert svovelsyre (53,3 ml). Blandingen ble holdt kald i 1,25 timer og deretter holdt ved romtemperatur i ytterligere 1,25 timer. Eter (150 ml) og etylacetat (150 ml) ble tilsatt, og den organiske oppløsning ble vasket omhyggelig med vann, tørret over magnesiumsulfat, og oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Omkrystallisering av residuet fra aceton-petroleter ga den i tittelsen angitte forbindelse, (1,24 g) sm.p. 98-100°. $[\alpha]_D^{25} + 96,3^\circ$ (c=0,99, dioksan), λ_{maks} 234 nm (ϵ 16.100) (Funnet: C, 60,3; H, 5,95; S, 6,0. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FO}_8\text{S}$ krever C, 60,2; H, 6,5; S, 6,0%).

Reaksjonstidene og de analytiske data for forbindelsene beskrevet i de følgende eksempler 13-38, 40, 41, 47-54, 57-60, 63-65, 68-78 og 81-82 er angitt i den følgende tabell II.

Eksempel 1317-acetoksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Betametason-17-acetat-21-metansulfonat (1,0 g) i en blanding av aceton (40 ml) og dimetylformamid (25 ml) ble behandlet med tørr litiumklorid (2 g), og blandingen ble tilbakeførsbehandlet i 3 dager. Fortynning

med vann etter at ca. halvparten av oppløsningsmidlet var avdampet i vakuum, ga råproduktet som ble rensset ved filtrering gjennom magnesium-trisilikat i benzen-etylacetat (3:1) og to krystalliseringer fra etylacetat-petroleter.

Ytterligere 21-klorforbindelser ble fremstilt ved å følge den generelle fremgangsmåte ifølge eksempel 13, hvilke forbindelser er angitt i det følgende som eksempel 14-19. Utgangsmaterialet i hvert eksempel var 21-metan-sulfonatet svarende til 21-klorforbindelsen.

Rensningsmetoder og andre detaljer som var vesentlig forskjellige fra de som er angitt i eksempel 13, er nevnt spesielt under hvert eksempel.

Eksempel 14

21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyl oksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Eksempel 15

17-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Eksempel 16

21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Eksempel 17

9 α ,21-diklor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyl oksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Råproduktet ble omkrystallisert fra etylacetat.

Eksempel 18

17-acetoksy-9 α ,21-diklor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Råproduktet ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi, filtrering gjennom nøytral aluminiumoksyd og krystallisering fra aceton-petroleter.

Eksempel 19

17-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Råproduktet ble filtrert gjennom magnesium-trisilikat i benzen-etylacetat (2:1) for å fjerne farve, og ble deretter krystallisert fra aceton-petroleter.

Eksempel 20

21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17-propionyl oksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En blanding av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metyl-

17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2o-dion (6o4 mg) og litiumklorid (1,2 g) i aceton (25 ml) og dimetylformamid (12 ml) ble tilbakesløpsbehandlet i 4 dager. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet i vakuum, etylmetylketon (1oo ml) ble tilsatt, og blandingen ble tilbakesløpsbehandlet i ytterligere 4 dager. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, vann ble satt til residuet, og råproduktet ble ekstrahert inn i eter. Rensning og filtrering gjennom nøytral aluminiumoksyd i kloroform og omkrystallisering fra etanol ga den i tittelen angitte forbindelse (228 mg).

Eksempel 21

21-klor-9a-fluor-11a-hydroksy-17-isobutyryloksy-16a-metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En blanding av 9a-fluor-11a-hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16a-metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (1,2o g) og litiumklorid (2,4 g) i metyletylketon (6o ml) ble tilbakesløpsbehandlet i 3 dager. Oppløsningsmidlet ble deretter avdampet i vakuum og erstattet med aceton (45 ml) og dimetylformamid (25 ml) og blandingen ble tilbakesløpsbehandlet i ytterligere 7 dager. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann for å gi et farvet, fast stoff som ble fjernet ved filtrering. Dette faste stoff ble filtrert gjennom magnesium-trisilikat i benzen-etylacetat (2:1) og deretter krystallisert fra aceton-petroleter for å gi det ønskede produkt som fine nåler.

Eksempel 22

21-klor-9a-fluor-11a-hydroksy-16-metylen-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2o-dion

En blanding av 9a-fluor-11a-hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylen-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2o-dion (2oo mg) litiumklorid (5 g) og aceton (5o ml) ble tilbakesløpsbehandlet i 3 dager. Fortynning med vann ga et fast stoff som ble omkrystallisert fra metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse (45 mg)

Eksempel 23

17-acetoksy-21-klor-9a-fluor-11a-hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

17-acetoksy-9a-fluor-11a-hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (286 mg) i aceton (5o ml) ble behandlet med litiumklorid (916 mg), og blandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 11 dager. Avdampning av oppløsningsmidlet og tilsetning av vann ga et halvfast stoff som ble ekstrahert inn i etylacetat. Ekstrakten ble vasket med vann, behandlet med trekull og deretter tørret (MgSO_4) og inndampet. Krystallisering av residuet ga den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 24a) 9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,11,20-trion

En oppløsning av kromsyre (0,73 ml) fremstilt av kromtrioksyd (66,7 g) i vann (250 ml) inneholdende konsentrert svovelsyre (53,3 ml) ble satt dråpevis til en omrørt oppløsning av 9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion (1 g) i aceton (30 ml) ved 0°C. Blandingen ble holdt ved 0°C i 1,25 timer og fikk deretter komme til romtemperatur. Etter en total tid på 3 timer ble blandingen fortynnet med eter og etylacetat, og det organiske lag ble vasket godt med vann. Avdampning av oppløsningsmidlet i vakuum og krystallisering av residuet fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse (693 mg) sm.p. 212-214°C, $[\alpha]_D^{25} +100,9$ (c 1,04, dioksan), λ_{maks} 234 nm (ϵ 15.800). (Funnet: C, 59,25; H, 6,5; S, 6,1. C₂₆H₃₃FO₈S krever C, 59,5; H, 6,3; S, 6,1%).

b) 21-klor-9 α -fluor-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,11,20-trion

En oppløsning av 9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,11,20-trion (502 mg) i etylmetylketon (25 ml) ble behandlet med litiumklorid (1 g), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 4 dager. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann for å gi et gulbrunt bunnfall. Filtrering av dette faste stoff i benzen-etylacetat (3:1) gjennom magnesium-trisilikat og krystallisering fra aceton-bensin ga den i tittelen angitte forbindelse (217 mg).

Eksempel 2517-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,11,20-trion

17-butyryloksy-9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,11,20-trion (505 mg) i etylmetylketon (25 ml) ble behandlet med litiumklorid (1 g), og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 2,5 dager. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann og ekstrahert med eter. Inndampning av eterekstrakten og rensning av råproduktet ved filtrering gjennom magnesium-trisilikat og preparativ tynnsjikt-kromatografi ga et fast stoff (333 mg) som krystalliserte fra metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 2617-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Betametason-17-acetat-21-metansulfonat (1,0 g) ble oppløst i en blanding av aceton (40 ml) og dimetylformamid (25 ml) og behandlet med

tørt litiumbromid (2,0 g). Etter at blandingen var tilbakeløpsbehandlet i 3 dager ble omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, og residuet ble hellet i vann. Det utfelte produkt ble tørret og filtrert gjennom magnesium-trisilikat i etylacetat-benzen (1:3) og krystallisert to ganger fra etylacetat-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Ytterligere 21-bromforbindelser ble fremstilt i henhold til den generelle fremgangsmåte ifølge eksempel 26, hvilke forbindelser er angitt i det følgende som eksempler 27-31. Utgangsmaterialet i hvert eksempel var 21-metansulfonatet svarende til 21-bromforbindelsen.

Rensningsmetoder og andre detaljer som var vesentlig forskjellig fra de som er beskrevet i eksempel 26, er angitt under hvert eksempel.

Eksempel 27

21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion

Den rå bromforbindelse ble filtrert gjennom en kort kolonne av magnesium-trisilikat i etylacetat-benzen (2:7) og produktet ble krystallisert fra vandig metanol.

Eksempel 28

21-brom-17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Produktet ble krystallisert fra vandig metanol og deretter etylacetat-petroleter.

Eksempel 29

21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Eksempel 30

17-acetoksy-21-brom-9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Produktet ble krystallisert fra aceton-petroleter.

Eksempel 31

21-brom-17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Råproduktet i benzen-etylacetat (2:1) ble filtrert gjennom magnesium-trisilikat for å fjerne farve og ble deretter krystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 3221-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En blanding av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (1,21 g) og litiumbromid (2,41 g) i etylmetylketon (60 ml) ble tilbakesløpsbehandlet i 2 dager. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann for å gi et mørkt, oljeaktig produkt som ble ekstrahert inn i etylacetat. Den vaskede og tørrede ekstrakt ble inndampet i vakuum, og residuet ble renset ved filtrering gjennom magnesium-trisilikat i benzen-etylacetat (2:1) og krystallisering fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 3321-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion (603 mg) i metyletylketon (25 ml) og dimetylformamid (12 ml) ble behandlet med litiumbromid (1,2 g) og blandingen ble tilbakesløpsbehandlet i 18 timer. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og vann ble tilsatt for å gi råproduktet (510 mg), som ble renset ved filtrering gjennom nøytral aluminiumoksyd i kloroform og krystallisering fra etanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse (309 mg).

Eksempel 3421-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylen-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylen-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion (150 mg) i aceton (50 ml) ble behandlet med litiumbromid (6 g) under tilbakesløpskjøling i 3 dager. Fortynning med vann ga et fast stoff som ved krystallisasjon fra metanol ga den i tittelen angitte forbindelse (50 mg).

Eksempel 3517-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (400 mg) og litiumbromid (2,01 g) ble tilbakesløpsbehandlet i aceton (75 ml) i 23 timer. Blandingen ble konsentrert i vakuum og fortynnet med vann for å gi et fast stoff som ved krystallisasjon fra aceton-petroleter og deretter metanol ga den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 369 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Betametason-21-metansulfonat-17-propionat (1,0 g) i aceton (40 ml) og dimetylformamid (25 ml) inneholdende kaliumjodid (2,0 g) ble tilbakeløpsbehandlet i 6 dager. Fortynning av reaksjonsblandingen ga råproduktet som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi over silikagel og krystallisering fra etylacetat-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 3717-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av betametason-17-butyrat-21-metansulfonat (1,0 g) i aceton (40 ml) inneholdende kaliumjodid (2,0 g) ble tilbakeløpsbehandlet i 13 dager. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble avdampet, og blandingen ble fortynnet med vann for å gi den rå jod-forbindelse som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi over silikagel og krystallisering fra etylacetat-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 389 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-21-jod-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (10 g) i acetonitril (50 ml) inneholdende 50% vandig sølvfluoridoppløsning (10 ml) ble oppvarmet til 50°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Avdampning av det organiske lag ga et råprodukt som ble ekstrahert med benzen. Avdampning av benzenet ga et fast stoff som ble utgidd med kloroform-aceton (8:1) for å gi rått 21-desoksy-21-fluorbetametason. Tre krystalliseringer fra kloroform ga den i tittelen angitte forbindelse. (450 mg).

Eksempel 399 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En suspensjon av 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (168 mg) i metylenklorid (17 ml) inneholdende propionsyreanhydrid (1,7 ml) og toluen-p-sulfonsyre (179 mg) ble omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Den resulterende oppløsning ble fortynnet med mer metylenklorid og vasket med fortynnet natriumbikarbonat-oppløsning og vann. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet oppløst i etanol, natriumbikarbonat-oppløsning ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Fortynning med vann og ekstrahering av det

utfelte materiale med metylenklorid ga råproduktet som et fast stoff etter utgnidning med petroleter. Dette materialet ble renset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi over silikagel og krystallisering fra aceton-petrol-eter for å gi den i tittelen angitte forbindelse sm.p. $220-224^{\circ}$ (Kofler). ν_{maks} (i CHBr_3) 3590, 1728, 1660 og 1622 cm^{-1} , τ 5,33 (dublett, $J=47 \text{ C/sek}$; $\text{CH}_2\text{-F}$) 8,43 (19-Me), 8,64 (16-Me), 8,97 (18-Me).

Eksempel 40

9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 39, men under anvendelse av isosmørsyreanhydrid i stedet for propionsyreanhydrid, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt. Produktet ble krystallisert fra vandig aceton.

Eksempel 41

17-butyryloksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

En suspensjon av 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (300 mg) i metylenklorid (33 ml) og smørsyreanhydrid (3 ml) inneholdende toluen-p-sulfonsyre (310 mg) ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og det oljeaktige residuum ble oppløst i etanol og behandlet med mettet natriumbikarbonatoppløsning. Etter kraftig omrøring i 30 minutter ble mer vann tilsatt, og steroidet ble ekstrahert med etylacetat. Inndampning av den vaskede ekstrakt ga et delvis krystallinsk, fast stoff som etter rensning ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 42

a) 17,21-(1'-etoksy-1'-etylmetylendioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

En oppløsning av 9 α -fluor-16 α -metyl-11 β ,17,21-trihydroksypregna-1,4-dien-3,20-dion (2 g) i dioksan (100 ml) inneholdende etyl-ortopropionat (2,5 ml) og toluen-p-sulfonsyre (52 mg) ble holdt ved romtemperatur i 1 time. Fortynning av reaksjonsblandingen med fortynnet natriumbikarbonatoppløsning ga den rå ortoester som ved krystallisering fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. $231-233^{\circ}\text{C}$ λ_{maks} 238 nm (ϵ 15.800). (Funnet: C, 67,7; H, 7,5. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{FO}_6$ krever C, 68,05; H, 7,8%).

b) 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 α -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,20-dion

17,21-(1'-etoksy-1'-etylmetylendioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (5,83 g) ble oppløst i aceton (240 ml), og

vann (48 ml) og 2N-svovelsyre (2,4 ml) ble tilsatt. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur i 30 minutter og ble deretter helle i vann og ekstrahert med kloroform. Ekstrakten ble vasket, tørret og inndampet, og det faste råprodukt ble krystallisert fra aceton-heksan for å gi den i tittelen angitte forbindelse (3,6 g) sm.p. $219-223^{\circ}$ $[\alpha]_D^{20} -6^{\circ}$ (c 1,0 kloroform)
 $\lambda_{\text{maks.}}$ 238 nm (ϵ 15.700) (Funnet: C, 67,25; H, 7,0. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{FO}_6$ krever C, 67,0; H, 7,4%).

Eksempel 43

a) 17,21-(1'-etoksy-1'-etylmetylen-dioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Etyl-ortopropionat (1,79 g) ble satt til en oppløsning av 9 α -fluor-16-metylen-11 β ,17,21-trihydroksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion (1,98 g) i dioksan (100 ml) inneholdende toluen-p-sulfonsyre (100 mg) og blandingen ble holdt ved romtemperatur natten over. Fortynning med vann ga den i tittelen angitte forbindelse, (2,14 g) sm.p. $217-226^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} -3,4^{\circ}$ (c 1,0, dioksan),
 $\lambda_{\text{maks.}}$ 237 nm (ϵ 15.600).

b) 11 β ,21-dihydroksy-9 α -fluor-16-metylen-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av 17,21-(1'-etoksy-1'-etylmetylen-dioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (1,21 g) i aceton (150 ml) ble behandlet ved romtemperatur med 2N-svovelsyre (5 dråper) i 10 minutter og ble deretter fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Inndampning av den organiske ekstrakt og fraksjonert krystallisasjon av residuet fra etylacetat ga 11 β ,17-dihydroksy-9 α -fluor-16-metylen-21-propionyloksypregna-1,4-dien-3,2 α -dion (380 mg) sm.p. $196-200^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} +30,6^{\circ}$ (c 1,0, dioksan). Inndampning av moderlutene og fraksjonert krystallisasjon av residuet fra metanol ga deretter den i tittelen angitte forbindelse (250 mg) sm.p. $211-212^{\circ}\text{C}$ $\lambda_{\text{maks.}}$ 237 nm (ϵ 15.800), $[\alpha]_D^{20} -101,0^{\circ}$ (c 1,0, dioksan) (Funnet: C, 67,0; H, 6,8. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FO}_6$ krever C, 67,2; H, 7,0%).

Eksempel 44

a) 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17,21-(1'-metoksy-1'-propylmetylen-dioksy)-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

Toluen-p-sulfonsyre (313 mg) og metyl-ortobutyrat (7,5 ml) ble satt til en oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (4,01 g) i dioksan (200 ml). Etter at blandingen var holdt ved romtemperatur i 4,5 timer ble fortynnet natriumbikarbonatoppløsning tilsatt, og den utfelte ortoester (4,54 g) ble fjernet ved filtrering. Krystallisering fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. $179-185^{\circ}\text{C}$ (Kofler), $[\alpha]_D^{20} +42,5^{\circ}$ (c 1,02, dioksan) $\lambda_{\text{maks.}}$ 237 nm

(ϵ 16.100) (Funnet: C, 67,75; H, 7,65. $C_{27}H_{37}FO_6$ krever C, 68,05; H, 7,8%).

b) 17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

9 α -fluor-11 β -hydroksy-17,21-(1'-metoksy-1'-propylmetylendioksy)-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (4,25 g) ble oppløst i aceton (150 ml), og vann (15 ml) og 2N-svovelsyre (1,5 ml) ble tilsatt. Etter 1,5 timer ved romtemperatur ble omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet fjernet i vakuum, og den gjenværende oppløsning ble fortynnet med vann (1500 ml) for å gi rått deksametason-17-butytrat (3,84 g). Krystallisasjon fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte rene forbindelse, sm.p. 191,5-193°C (Kofler) $[\alpha]_D^{25} + 1,5^\circ$ (c 1,0, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 237 nm (ϵ 15.500) (Funnet: C, 67,8; H, 7,5. $C_{26}H_{35}FO_6$ krever C, 67,5; H, 7,6%).

Eksempel 45

a) 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17,21-(1'-isopropyl-1'-metoksymetylendioksy)-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

Metyl-ortoisoobutytrat (9 ml) og toluen-p-sulfonsyre (304 g) ble satt til en oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (4,0 g) i dioksan (200 ml). Den klare oppløsning ble holdt ved romtemperatur i 4 dager og ble deretter oppvarmet på dampbad i 30 minutter. Fortynning med vann ga den rå ortoester (4,63 g) som ble frafiltrert, tørret og krystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 212-219°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} + 43,8^\circ$ (c 1,0, dioksan) $\lambda_{maks.}$ 237 nm (ϵ 15.900) (Funnet: C, 67,7; H, 7,7. $C_{27}H_{37}FO_6$ krever C, 68,05; H, 7,8%).

b) 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-17-isobutyryloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion

9 α -fluor-11 β -hydroksy-17,21-(1'-isopropyl-1'-metoksy-metylendioksy)-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion (4,35 g) i aceton (170 ml) inneholdende vann (17 ml) ble behandlet med 2N-svovelsyre (1,1 ml). Etter 1,5 timer ved romtemperatur ble omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet avdampet i vakuum, og den gjenværende oppløsning ble fortynnet med vann (1,5 l). Bunnfallet ble frafiltrert, tørret og omkrystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 225-235°C (Kofler), $[\alpha]_D^{25} + 4,9^\circ$ (c 1,0, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 238 nm (ϵ 15.900) (Funnet: C, 67,4; H, 7,4. $C_{26}H_{35}FO_6$ krever C, 67,5; H, 7,6%).

Eksempel 46

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

1) via 17,21-etylortoacetat

En suspensjon av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (7,67 g) i dioksan (380 ml) ble oppvarmet forsiktig på dampbad i noen få minutter og deretter avkjølt til romtemperatur, og etyl-ortoacetat (7,18 ml) og toluen-p-sulfonsyre (155 mg) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 24 timer og deretter hellet i fortynnet natriumbikarbonat-oppløsning. Det krystallinske bunnfall ble frafiltrert, tørret og omkrystallisert fra aceton-petroleter for å gi 17,21-(1'-etoksy-1'-metylmetylendioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion, sm.p. 206-209°C (Kofler). $[\alpha]_D^{20}$ -8.0° (c 1,0, dioksan), $\lambda_{maks.}$ 237 nm (ϵ 16.700) (Funnet: C, 67,75; H, 6,8. C₂₆H₃₃FO₆ krever C, 67,8; H, 7,2%).

Det ovennevnte 9 α -fluor-16-metylenprednisolon-17,21-etyl-ortoacetat (4,0 g) i aceton (130 ml) inneholdende vann (30 ml) ble behandlet ved romtemperatur med 2N-svovelsyre (1,2 ml) i 10 minutter. Fortynning med vann (1 l.) ga et krystallinsk, fast stoff som ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann, tørret og inndampet i vakuum inntil omtrentlig 70 ml oppløsningsmiddel var tilbake. Ved avkjøling ble det utfelt farveløse nåler (2,25 g), som ved omkrystallisering fra etylacetat ga den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 180-200°C (Kofler), $[\alpha]_D^{20}$ -119° (c 1,05, dioksan) $\lambda_{maks.}$ 237-239 nm (ϵ 16.500) (Funnet: C, 66,2; H, 6,7. C₂₄H₂₉FO₆ krever C, 66,6; H, 6,8%).

2) Ved selektiv hydrolyse av 17,21-diacetatet.

En suspensjon av 21-acetoksy-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (901 mg) og toluen-p-sulfonsyre (903 mg) i metylenklorid (90 ml) ble behandlet med eddiksyreanhydrid (9 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 22,5 timer. Etter vasking med fortynnet natriumbikarbonatoppløsning ble blandingen inndampet i vakuum, og residuet ble omrørt med etanol (60 ml) og en mett natriumbikarbonatoppløsning (90 ml) i 45 minutter. Etanolen ble fjernet i vakuum, og det oljeaktige produkt ble ekstrahert inn i kloroform. Inndampning av den vaskede og tørrede ekstrakt ga et skum som etter rensning ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering fra aceton-petroleter ga farveløse krystaller av 17,21-diacetatet, sm.p. 230-232°C spaltn. (Kofler), $[\alpha]_D^{20}$ -34° (c 1,0, dioksan) $\lambda_{maks.}$ 236-237 nm (ϵ 16.300).

Det ovenstående 9 α -fluor-16-metylenprednisolon 17,21-diacetat (246 mg) i metanol (16,7 ml) ble avkjølt i is og behandlet med vandig perklorsyre (72%; 0,44 ml) og holdt ved 0°C i 2 dager. Etter fortynning med vann ble det utfelte materiale ekstrahert med kloroform, vasket med vann, tørret (MgSO₄) og inndampet. Råproduktet ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering først fra aceton-petroleter og deretter fra vandig metanol for å gi farveløse nåler av den i tittelen angitte forbindelse,

sm.p. 172-178°C (siste spor 200°C) (Kofler) med infrarødt og protonmagnetisk resonans-spektrum av samme type som for 17,21-diacetatet fremstilt via ortoesteren i 1) ovenfor.

Eksempel 47

17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En suspensjon av 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (323 mg) i metylenklorid (40 ml) inneholdende eddiksyre-anhydrid (3 ml) og toluen-p-sulfonsyre (337 mg) ble omrørt ved romtemperatur i 7 dager. Litt metanol ble tilsatt, og den klare oppløsning ble omrørt i ytterligere 30 minutter. Etter vasking med fortynnet natriumbikarbonat og vann ble oppløsningsmidlet avdampet, og residuet ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 48

9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-valeryloksypregna-1,4-dien-3,2o-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 39, men under anvendelse av valeriansyreanhydrid i stedet for propionsyreanhydrid, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt.

Eksempel 49

17-acetoksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 39, men under anvendelse av 21-klor-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, og eddiksyreanhydrid i stedet for propionsyreanhydrid, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt.

Eksempel 50

17-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 39, men under anvendelse av 21-brom-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, og eddiksyreanhydrid i stedet for propionsyreanhydrid, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt.

Eksempel 51

21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionylloksypregna-1,4-dien-3,2o-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 39, men under anvendelse av 21-klor-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion i

stedet for 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt.

Eksempel 52

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

a) 17-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (2,097 g) i aceton (90 ml) ble behandlet med kaliumjodid, og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet i 3 dager. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble fortynnet med vann, og det utfelte, faste stoff ble fjernet ved filtrering. Filtrering av residuet i benzen-etylacetat (3:1) gjennom "Florisil" (magnesiumoksyd-silikagel) og krystallisasjon fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse.

b) En blanding av 9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-21-jod-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (1 g) og eddiksyreanhydrid (12 ml) inneholdende 60% perklorisyre (0,012 ml) i benzen (200 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Oppløsningen ble vasket med fortynnet natriumbikarbonatoppløsning og vann, og ble inndampet til tørrhet i vakuum. Kromatografering av residuet over grad IV nøytral aluminiumoksyd ga den i tittelen angitte forbindelse etter krystallisering fra aceton-petroleter av materialet eluert med benzen og benzen-etylacetat (9:1).

Eksempel 53

17-acetoksy-9 α ,21-difluor-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,11,2o-trion

En oppløsning av 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (28 mg) i aceton (5 ml) ble avkjølt i et isbad og behandlet langsomt under omrøring med en oppløsning av kromsyre (0,029 ml) fremstilt av kromtrioksyd (66,7 g) i vann (250 ml) inneholdende konsentrert svovelsyre (53,3 ml). Etter 4 timer fikk blandingen stå ved romtemperatur i 20 minutter, hvorefter eter ble tilsatt og blandingen ble vasket omhyggelig med vann, og deretter ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Residuet ble krystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 54

17-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,11,2c-trion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 53, men under anvendelse av 17-acetoksy-21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, ble den i tittelen angitte forbindelse fremstilt.

Eksempel 55a) 17,21-(1'-etoksy-1'-metylmetylendioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (2 g) i dioksan (80 ml) ble behandlet med etyl-ortoacetat (5 ml) og toluen-p-sulfonsyre-monohydrat (40 mg), og blandingen ble holdt ved romtemperatur i 6 timer. Fortynning med vann inneholdende litt natriumbi-karbonat ga råproduktet som etter krystallisering fra eter-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse som fine nåler, sm.p. 276-278°, $[\alpha]_D^{25} + 47^\circ$ (c 0,8, dioksan) $\lambda_{\text{maks.}}$ 237-239 nm (ϵ 15.950) (Funnet: C, 67,8; H, 7,4. C₂₆H₃₅FO₆ krever C, 67,5; H, 7,6%).

b) 17-acetoksy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

17,21-(1'-etoksy-1'-metylmetylendioksy)-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (1,4 g) i eddiksyre (12 ml) inneholdende vann (2 ml) ble holdt ved romtemperatur i 2,5 timer. Fortynning med vann ga råproduktet som ved krystallisering fra eter-aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse som små plater, sm.p. 245-247,5°C (spaltn.) $[\alpha]_D^{25} + 9,5^\circ$ (c 0,9, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 237-238 nm (ϵ 16.080), (Funnet: C, 66,4; H, 7,1. C₂₄H₃₁FO₆ krever C, 66,3; H, 7,2%).

Eksempel 5617-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion (1,144 g) i pyridin (8 ml) ble behandlet med metansulfonylklorid ved romtemperatur. Etter 20 minutter ble oppløsningen hellet i fortynnet saltsyre, og den i tittelen angitte forbindelse ble fjernet ved filtrering. Dens infrarøde spektrum viste $\nu_{\text{maks.}}$ (i CHBr₃) 3580, 1725, 1666, 1625 og 1360 cm⁻¹.

Eksempel 5717-acetoksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Ved å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 13, men under anvendelse av deksametason-17-acetat-21-metansulfonat i stedet for betametason-17-acetat-21-metansulfonat ble det erholdt et råprodukt som ble rensset ved kromatografering over grad I nøytral aluminiumoksyd og krystallisasjon fra etanol.

Eksempel 589 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16 α -metyl-17-propionylksypregna-1,4-dien-3,2o-dion

a) En oppløsning av 21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metyl-17-

propionyløksypregna-1,4-dien-3,2o-dion (5o1 mg) i etylmetylketon (2o ml) inneholdende kaliumjodid (1 g) ble tilbakeløpsbehandlet i 21 timer. Omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble fortynnet med vann for å gi råproduktet som ble rensset ved filtrering gjennom grad III nøytral aluminiumoksyd og krystallisasjon fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

b) 9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 α -metyl-17-propionyløksypregna-1,4-dien-3,2o-dion (993 mg) i heksametylfosforamid (5o ml) inneholdende natriumjodid (2,ol g) ble holdt ved 7o°C i 44 timer, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med vann (5oo ml) og det faste stoff ble fjernet ved filtrering. Rensning ved kromatografi og krystallisering fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse som hadde infrarødt og protonmagnetisk resonans-spektrum svarende til prøven fremstilt i eksempel 58 a) ovenfor.

Eksempel 59

21-brom-9 α -klor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyløksypregna-1,4-dien-3,2o-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 26, men under anvendelse av 9 α -klor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyløksypregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for betametason-17-acetat 21-metansulfonat. Produktet ble krystallisert fra aceton-petroleter.

Eksempel 6o

17-acetoksy-9 α -klor-11 β -hydroksy-21-jod-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet for eksempel 37, men under anvendelse av 17-acetoksy-9 α -klor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for betametason-17-butytrat-21-metansulfonat. Produktet ble krystallisert fra aceton-petroleter.

Eksempel 61

17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β ,17,21-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En suspensjon av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (7,67 g) i dioksan (38o ml) ble forsiktig oppvarmet inntil mesteparten av det faste stoff var oppløst, og den ble deretter avkjølt til romtemperatur. Trimetyl-ortobutytrat (5,82 g) og toluen-p-sulfonsyre (155 mg) ble tilsatt, og blandingen ble holdt ved romtemperatur under omrøring i 9 dager i det ytterligere mengder toluen-p-sulfonsyre (465 og 31o mg) ble tilsatt etter 2,5 og 4 dager, og mer trimetyl-ortobutytrat (1,25 g) etter 7 dager. Den klare oppløsning ble hellet i 2% natriumbikarbonatoppløsning, og den rå steroid-ortoester ble fjernet ved filtrering. Noe av denne orto-

ester (5 g) ble oppløst i aceton (160 ml), og vann (40 ml) og 2N-svovelsyre (1,5 ml) ble tilsatt. Etter 15 minutter ble blandingen hellet i vann, og det utfelte materiale ble ekstrahert med etylacetat. Inndampning av den vaskede og tørrede ekstrakt til lite volum ga et krystallinsk materiale som ble renset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra etylacetat for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 216-219°C (K), $[\alpha]_D^{20} -104^\circ$ (c 1,0, dioksan) $\lambda_{\text{maks}} 237 \text{ nm}$ ($\epsilon 16.100$) (Funnet: C, 67,8; H, 7,3. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FO}_6$ krever C, 67,8; H, 7,2%).

Eksempel 62

17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En oppløsning av 17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (500 mg) i pyridin (17 ml) ble behandlet med metansulfonylchlorid (0,7 ml) ved 0°C. Etter 30 minutter ble oppløsningen hellet i fortynnet svovelsyre, og den i tittelen angitte forbindelse ble isolert ved ekstrahering med etylacetat.

Eksempel 63

17-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En oppløsning av 17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (401 mg) i aceton (50 ml) inneholdende litiumklorid (1,25 g) ble tilbakesløpsbehandlet i 27 dager. Avdampning av mesteparten av oppløsningsmidlet og fortynning med vann ga den i tittelen angitte forbindelse som ble renset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering fra aceton-petroleter.

Eksempel 64

21-brom-17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

En oppløsning av 17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (401 mg) i aceton (50 ml) inneholdende litiumbromid (1,25 g) ble tilbakesløpsbehandlet i 40 timer. Avdampning av mesteparten av oppløsningsmidlet og fortynning med vann ga den i tittelen angitte forbindelse som ble renset ved krystallisering fra metanol.

Eksempel 65

17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

17-butyryloksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion (400 mg) i etylmetylketon (75 ml) ble

behandlet med natriumjodid (1,12 g), og blandingen ble tilbakesløyssbehandlet 1 dag. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Den organiske ekstrakt ble vasket med natriumtiosulfat-oppløsning og vann og inndampet i vakuum for å gi den i tittelen angitte forbindelse som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering fra aceton-petroleter.

Eksempel 66

9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

En suspensjon av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (5 g) i dioksan (250 ml) ble behandlet med trimetyl-orto-isobutyrat (4,22 g) og toluen-p-sulfonsyre (100 mg) og blandingen ble holdt ved romtemperatur. En ytterligere porsjon trimetyl-orto-isobutyrat (1,06 g) ble tilsatt etter 3 timer, og mer toluen-p-sulfonsyre (25 mg) etter 4 timer. Etter 29 timer ble oppløsningen hellet i fortynnet natriumbi-karbonatoppløsning, og det rå 17,21-metyl-orto-isobutyrat-steroid ble fjernet ved filtrering.

Noe av denne ortoesteren (3 g) i aceton (95 ml) inneholdende vann (22 ml) og 2N-svovelsyre (0,88 ml) ble holdt ved romtemperatur i 15 minutter og deretter hellet i vann. Det utfelte, faste stoff ble fjernet ved filtrering og rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisering fra etylacetat og aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 223°C, spaltn. (K) $[\alpha]_D^{25}$ -83,3; (c 1,0 DMSO). λ_{maks} 238 nm (616.050) (Funnet: C, 67,8; H, 7,1. $C_{26}H_{33}FO_6$ krever C 67,8; H, 7,2%).

Eksempel 67

9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, men under anvendelse av 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion i stedet for betametason-17-propionat. Den i tittelen angitte forbindelse ble erholdt ved fortynning av reaksjonsblandingen med fortynnet svovelsyre og filtrering av det utfelte, faste stoff.

Eksempel 68

21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (200 mg) i etylmetylketon (25 ml) inneholdende litiumklorid ble tilbakesløyssbehandlet i 8 dager. Etter fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum ble residuet fordelt mellom etylacetat

og vann, og den organiske ekstrakt ble ytterligere rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 69

21-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 35, men under anvendelse av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion. Den i tittelen angitte forbindelse ble krystallisert fra aceton-petroleter.

Eksempel 70

9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (201 mg) i etylmetylketon (37,5 ml) inneholdende natriumjodid (556 mg) ble tilbakeløpsbehandlet i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble avdampet, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den vaskede og tørrede ekstrakt ble inndampet for å gi den i tittelen angitte forbindelse som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra aceton-petroleter.

Eksempel 71

17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-jod-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 70, men under anvendelse av 17-acetoksy-9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion i stedet for 9 α -fluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-21-metansulfonyloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Eksempel 72

21-klor-9 α -fluor-16 β -metyl-17-propionyl oksypregn-4-en-3,11,20-trion

Den i tittelen angitte forbindelse ble fremstilt og rensset som beskrevet i eksempel 53, men under anvendelse av 21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyl oksypregn-4-en-3,20-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Eksempel 73

17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion

En suspensjon av 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion (492 mg) i eddiksyre (5 ml) inneholdende trifluoreddiksyre-

anhydrid (1,0 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 5,5 timer. Fortynning med vann ga råproduktet som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisert fra aceton-petroleter og deretter metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 74

17-butyryloksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 73, men under anvendelse av smørsyre i stedet for eddiksyre. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert inn i etylacetat for å gi råproduktet som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra aceton-petroleter og deretter metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse.

Eksempel 75

9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-17-isobutyryloksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion

Fremstilt og rensset ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 40, men under anvendelse av 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 9 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion. Den i tittelen angitte forbindelse ble krystallisert fra etylacetat-petroleter og deretter vandig metanol.

Eksempel 76

17-acetoksy-9 α ,21-difluor-16-metylenpregna-1,4-dien-3,11,2o-trion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 53, men under anvendelse av 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, og utførelse av omsetningen ved romtemperatur i stedet for ved 0°C. Den i tittelen angitte forbindelse ble krystallisert først fra aceton-petroleter og deretter fra metanol.

Eksempel 77

17-butyryloksy-9 α ,21-difluor-16-metylenpregna-1,4-dien-3,11,2o-trion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 53, men under anvendelse av 17-butyryloksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2o-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2o-dion, og utførelse av omsetningen ved romtemperatur i stedet for ved 0°C. Den i tittelen angitte forbindelse ble erholdt som et hvitt, fast stoff ved utgning av råproduktet med petrol-eter.

Eksempel 7817-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,11,20-trion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 53, men under anvendelse av 17-butyryloksy-21-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 α -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion i stedet for 17-acetoksy-9 α ,21-difluor-11 β -hydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,20-dion. Den i tittelen angitte forbindelse ble krystallisert fra eter.

Eksempel 799 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 β -metyl-17-propionylksypregn-4-en-3,20-dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16 β -metylpregn-4-en-3,20-dion (1 g) i dioksan (40 ml) ble behandlet med trietyl-ortopropionat (2 ml) og toluen-p-sulfonsyre (15 mg). Etter 50 minutter ved romtemperatur ble oppløsningen hellet i vann inneholdende litt natriumbikarbonat og en dråpe pyridin. Etyl-ortopropionat-steroidet ble fjernet ved filtrering og tørret. Dette materiale i eddiksyre (35 ml) inneholdende vann (0,7 ml) ble holdt ved romtemperatur i 15 minutter, hvorefter oppløsningen ble fortynnet med vann, og det faste stoff ble fjernet. Krystallisasjon fra aceton-petroleter ga den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 171°C spaltn., $[\alpha]_D^{25} +114^\circ$ (c 1,0, dioksan), λ_{maks} 236 nm (ϵ 17.300) (Funnet: C, 66,7; H, 7,9. C₂₅H₃₅FO₆ krever C, 66,65; H, 7,8%).

Eksempel 809 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionylksypregn-4-en-3,20-dion

Fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1, men under anvendelse av 9 α -fluor-11 β ,21-dihydroksy-16 β -metyl-17-propionylksypregn-4-en-3,20-dion i stedet for betametason-17-propionat. Den i tittelen angitte forbindelse krystalliserte fra aceton-petroleter som aceton-solvatet, sm.p. 117-123°C (K) med tap av oppløsningsmiddel, λ_{maks} 237 nm (ϵ 16.600) (Funnet: C, 59,3; H, 7,3; S, 6,0. C₂₆H₃₇FO₈S·(CH₃)₂CO krever C, 59,35; H, 7,4; S, 5,5%).

Eksempel 8121-klor-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionylksypregn-4-en-3,20-dion

9 α -fluor-11 β -hydroksy-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionylksypregn-4-en-3,20-dion (745 mg) i aceton (25 ml) ble satt til en oppløsning av litiumklorid (1,57 g) i dimetylformamid (20 ml), og blandingen ble tilbake-løpsbehandlet i 26 timer. Acetonet ble avdampet i vakuum, og den gjenværende oppløsning ble fortynnet med vann. Den i tittelen angitte forbindelse som krystalliserte ut, ble rensset ved krystallisasjon fra aceton-petroleter.

Eksempel 8221-brom-9 α -fluor-11 β -hydroksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-4-en-3,2 α -dion

Den i tittelen angitte forbindelse ble fremstilt og rensset som beskrevet i eksempel 81, men under anvendelse av litiumbromid i stedet for litiumklorid.

Eksempel 8321-klor-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av betametason-21-metansulfonat (4 g) i dimetylformamid (25 ml) ble behandlet med litiumklorid (4 g), og blandingen ble oppvarmet på dampbad i 30 minutter. Fortynning med vann ga råproduktet som ble omkrystallisert for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 226°C, $[\alpha]_D^{25} +138^\circ$ (c 0,4, dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 238 nm (15.500) (Funnet: C 63,1; H, 6,9; Cl, 8,7; F, 4,65. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClFO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ krever C, 62,9; H, 7,0; Cl, 8,45; F, 4,5%).

Eksempel 8421-brom-9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-16 β -metylpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av betametason-21-metansulfonat (7 g) i dioksan inneholdende tetrabutylammoniumbromid (14 g) ble oppvarmet på dampbad i 30 minutter. Fortynning med vann ga råproduktet som ble krystallisert fra kloroform-metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 190-191°C, $[\alpha]_D^{25} +131^\circ$ (c 0,8 dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 238 nm (15.400) (Funnet: C, 58,05; H, 6,2; Br, 18,0; F, 4,15. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrFO}_4$ krever C, 58,05; H, 6,2; Br, 17,55; F, 4,15%).

Eksempel 8521-brom-9 α -fluor-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,11,2 α -trion

En oppløsning av 9 α -fluor-21-metansulfonyloksy-16 β -metyl-17-propionyloksypregna-1,4-dien-3,11,2 α -trion (599 mg) i etylmetylketon (25 ml) inneholdende litiumbromid (1,2 g) ble tilbakeløpsbehandlet i 3 dager. Avdampning av omtrentlig halvparten av oppløsningsmidlet og fortynning av residuet med vann ga råproduktet som ble krystallisert fra aceton-petroleter for å gi den i tittelen angitte forbindelse, sm.p. 205-208°C (K), $[\alpha]_D^{25} +136,1^\circ$ (c 1,03 dioksan), $\lambda_{\text{maks.}}$ 233 nm (16.500) (Funnet: C, 59,15; H, 5,9; Br, 15,55. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{BrFO}_5$ krever C, 58,95; H, 5,9; Br, 15,7%).

Eksempel 869 α ,21-difluor-11 β ,17-dihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion

En oppløsning av 9 α -fluor-11 β ,17,21-trihydroksy-16-metylenpregna-1,4-dien-3,2 α -dion (4 g) i pyridin (20 ml) ble behandlet under omrøring ved

132100

0°C med metansulfonylchlorid (8 ml). Etter 30 minutter ble overskudd av reagens ødelagt ved forsiktig tilsetning av vann, og blandingen ble deretter hellet i 1N-svovelsyre. Råproduktet ble fjernet ved filtrering og tørret. Noe av det (900 mg) ble rensset ved oppløsning i kloroform inneholdende litt etanol og vasking med natriumkarbonat og vann. Mesteparten av det organiske oppløsningsmiddel ble fjernet i vakuum, og den resulterende oppløsning ble filtrert gjennom litt grad III nøytral aluminiumoksyd. Residuet erholdt ved avdampning av oppløsningsmidlet ble oppløst i aceton (20 ml) inneholdende natriumjodid (1,6 g) og oppløsningen ble holdt ved romtemperatur i 17 timer. Mesteparten av oppløsningsmidlet ble kokt vekk, og vann ble forsiktig tilsatt for å gi 9 α -fluor-11 β ,17-dihydroksy-21-jod-15-metylenpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Noe av dette materiale (385 mg) ble oppløst i varm acetonitril (8 ml), og 50% vandig sølvfluoridoppløsning (0,5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble holdt ved 50°C i 3 timer, idet en ytterligere porsjon av sølvfluoridoppløsningen ble tilsatt etter 1,75 timer. Etter fortynning med mer acetonitril ble den mørke blanding filtrert gjennom litt kiselgur. Avdampning av mesteparten av oppløsningsmidlet og tilsetning av vann ga det rå, krystallinske produkt som ble rensset ved preparativ tynnsjikt-kromatografi og krystallisasjon fra vandig metanol for å gi den i tittelen angitte forbindelse med smeltepunkt 274-276°C, spaltn. (K).

Tabell II

I den følgende tabell er de følgende forkortelser benyttet:

K = Kofler; Di = Dioxan; Py = Pyridin; DMSO = Dimetylsulfoksyd

Eks nr.	Reak- sjons- tid	Sm.p.(°C)	λ_{max} (μ)	U.V.spektrum λ_{maks} n.m.	Analyse					Krever %							
					Funnet %												
					C	H	F	Cl	Br	I		C	H	F	Cl	Br	I
13	3 dager	224-227 (K)	+109,2° (c 1,21 Di)	238	15.600	63,7	6,8		8,0		C ₂₄ H ₃₀ ClFO ₅	63,6	6,7		7,8		
14	2 dager	195,5-197 (K)	+103,8° (c 1,04 Di)	237	15.100	64,3	6,9		7,8		C ₂₅ H ₃₂ ClFO ₅	64,3	6,9		7,6		
15	2 dager	172-173 (K)	+100,5° (c 0,96 Di)	239	15.400	64,8	7,0		7,3		C ₂₆ H ₃₄ ClFO ₅	64,9	7,1		7,4		
16	5 dager	191-192,5 (K)	+100,8° (c 1,03 Di)	238	16.400	64,95	7,3		7,25		C ₂₆ H ₃₄ ClFO ₅	64,9	7,1		7,4		
17	2 dager	204-205 spaltn.	+128° (c 1,0 Di)			61,7	6,4		14,5		C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ O ₅	62,1	6,7		14,7		
18	4 dager	240-242 spaltn.	+129,0° (c 1,01 Di)	237	15.300	61,4	6,4		14,7		C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ O ₅	61,4	6,4		15,1		
19	6 dager	228-231 spaltn.(K)	+51,6° (c 1,0 Di)			64,6	6,8		6,9		C ₂₆ H ₃₄ ClFO ₅	64,9	7,1		7,4		
20	8 dager	230-238		237	15.300	64,3	7,0		7,1		C ₂₅ H ₃₂ ClFO ₅	64,3	6,9		7,6		
21	10 dager	232-234 (K)	+48,7° (c 1,0 Di)			64,5	6,8		7,2		C ₂₆ H ₃₄ ClFO ₅	64,9	7,1		7,4		
22	3 dager	257-259	-63,6° (c 0,35 Di)	237	16.200												
23	11 dager	241-243 (K)	-63° (c 1,0 DMSO)	237	16.900	64,2	6,1		7,7		C ₂₄ H ₂₈ ClFO ₅	63,9	6,3		7,9		
24	4 dager	210-213	+133,2° (c 1,04 Di)	234	15.400	64,3	6,55		7,7		C ₂₅ H ₃₀ ClFO ₅	64,6	6,5		7,6		
25	2-5 dager	90-100															

132100

Tabell II (forts.)

Reak- sjons- tid	Sm.p.(°C)	λ_{max} (μ)	U.V. spektrum λ_{max} n.m.	Analyse												
				Funnit %					Krever %							
				C	H	F	Cl	Br	I		C	H	F	Cl	Br	I
26	3 dager	210-212 (K)	+112,7° (c 0,96 Di)	238	15,400	58,1	6,1		15,9		C ₂₄ H ₃₀ BrFO ₅	57,9	6,1		16,1	
27	40 timer	204,5-206 (K)	+107,8° (c 1,05 Di)	238	15,330	59,2	6,0		15,6		C ₂₅ H ₃₂ BrFO ₅	58,75	6,3		15,6	
28	2 dager	184-186 (K)	+99,8° (c 1,19 Di)	233	15,600	59,5	6,6		14,8		C ₂₆ H ₃₄ BrFO ₅	59,4	6,5		15,2	
29	3 dager	182-185 (K)	+104,8° (c 0,94 Di)	237	16,100	59,0	6,6		15,1		C ₂₆ H ₃₄ BrFO ₅	59,4	6,5		15,2	
30	2 dager	214-216 spaltn.	+137,1° (c 1,04 Di)	236	16,100	56,5	6,1	total	halogen		C ₂₄ H ₃₀ BrClO ₅	56,1	5,9	total	22,45	halogen
31	5,5 dager	222-224 spaltn (K)	+59,8° (c 1,0 Di)			59,9	6,3		14,5		C ₂₆ H ₃₄ BrFO ₅	59,4	6,5		15,2	
32	2 dager	232-237 spaltn (K)	+66,1° (c 1,0 Di)	237	16,100	59,65	6,5		14,8		C ₂₆ H ₃₄ BrFO ₅	59,4	6,5		15,2	
33	18 timer	226,5-227 spaltn	+109,8° (c 1,02 Py)	237	16,400	58,4	6,3		15,2		C ₂₅ H ₃₂ BrFO ₅	58,7	6,3		15,6	
34	3 dager	237-239	-36,4° (c 0,88 Di)	236	16,600	59,3	6,1		15,5		C ₂₅ H ₃₀ BrFO ₅	58,9	5,9		15,7	
35	23 timer	218-225 (K)	-41° (c 1,03 DMSO)	236	16,300	58,3	5,4		16,0		C ₂₄ H ₂₈ BrFO ₅	58,2	5,7		16,1	
36	6 dager	168-169 spaltn.(K)	+116,3° (c 0,98 Di)	238	15,700	53,7	5,52		122,6		C ₂₅ H ₃₂ FIO ₅	53,8	5,8		22,7	
37	13 dager	161-163 (K)	+113,1° (c 0,97 Di)	238	16,300	54,5	5,8		122,3		C ₂₆ H ₃₄ FIO ₅	54,55	6,0		22,7	
38	2 timer	239	+108° (c 0,8 Di)	239	15,700	66,2	7,1	9,25			C ₂₂ H ₂₈ F ₂ O ₄ 1/4H ₂ O	66,25	7,1	9,5		
39	9 dager	258-259 (K)				67,1	7,2				C ₂₆ H ₃₄ F ₂ O ₅	67,2	7,4			
40	4 dager	246-248 (K)		237	13,350	66,8	7,3				C ₂₆ H ₃₄ F ₂ O ₅	67,2	7,4			

Tabell II (forts.)

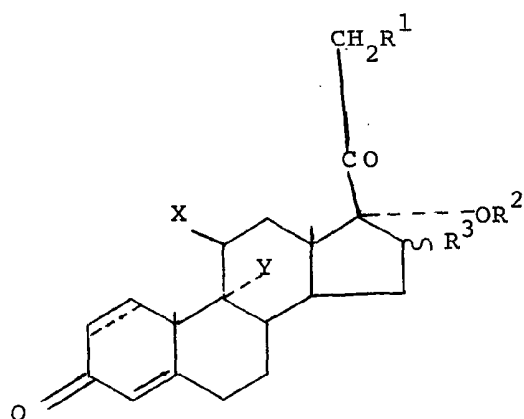
Eks. nr.	Reak- sions- tid	Sm.p.(°C)	λ_{max}	U.V.spektrum Anals. n.a. ϵ	Analyse					Kremer 3									
					C	H	F	Cl	Br	I	C	H	F	Cl	Br	I			
47	7 dagar	250-252° spaltn.(K)				64,7	6,9						C ₂₄ H ₃₀ F ₂ O ₅	64,7	7,0				
48	3 dagar				237,5	15.450	67,4	7,5					H ₂ O						
49	56 timer	233-236° spaltn.(K)					63,2	6,6					C ₂₇ H ₃₆ F ₂ O ₅	67,75	7,6				
50	2 dagar	212-214° spaltn.(K)					57,6	6,0					C ₂₄ H ₃₀ ClF ₂ O ₅	63,6	6,7				
51	5 dagar	195-197° (K)	+100,2° (c 1,0 Di)										C ₂₄ H ₃₀ BrF ₂ O ₅	57,9	6,1				
52a	3 dagar	168-171° spaltn.(K)	+124,0° (c 1,0 Di)		237	17.000	53,2	5,6				22,9	C ₂₄ H ₃₀ F ₂ O ₅	52,95	5,55				23,3
52b	2,5 timer	162-165° spaltn.																	
53	4 timer	236-244° (K)					66,1	6,1					C ₂₄ H ₂₈ F ₂ O ₅	66,35	6,5				
54	2,75 timer	234-238° spaltn.(K)	+138,7° (c 1,0 Di)		236	15.400	58,1	5,6			16,0		C ₂₄ H ₂₈ BrF ₂ O ₅	58,2	5,7				16,1
57	5 dagar	262-265° spaltn.(K)	+99,4° (c 1,0 Py)		237	15.800	64,0	7,15		7,7			C ₂₄ H ₃₀ ClF ₂ O ₅	63,6	6,7	7,8			
58a	21 timer	216-222° spaltn.(K)	+81,6° (c 1,0 Di)		238	14.400	53,6	5,8				22,55	C ₂₅ H ₃₂ F ₂ O ₅	53,8	5,8				22,7
58b	44 timer		+78,0° (c 1,0 Di)		237	15.800													
59	48 timer	206-212° spaltn.(K)	+128,7° (c 1,0 Di)		237	15.700	57,2	6,1		Total halogen			C ₂₅ H ₃₂ BrClO ₅	56,5	6,1	Total halogen			
60	17 dagar	170-176° spaltn.(K)	+138,1° (c 0,9 Di)		239	15.800	51,75	5,4		Total halogen			C ₂₄ H ₃₀ ClF ₂ O ₅	51,4	5,4	Total halogen			22,0
63	27 dagar	217-221° (K)	-58,6° (c 1,0 EtSO)		237	17.450	64,9	6,9		7,4			C ₂₆ H ₃₂ ClF ₂ O ₅	65,4	6,7	7,4			

Tabell II (forts.)

Eks. nr.	Reak- sjons- tid	Sm.p. (°C)	λ_{max} (μ)	U.V. spektrum λ_{max} n.m.	Analyse		Kreuer %						
					Funnnet %		C	H	F	Cl	Br	I	
64	40 timer	228-231 spaltn. (K)	-38,1° (c 1,0 DMSO)	237	16.600		60,0	6,2			15,0		
65	1 dag	154-157° spaltn. (K)	-14,2° (c 1,0 DMSO)	237	16.600		54,7	5,6			21,9		
68	8 dager	220-222° (K)	-50,3° (c 1,0 DMSO)	238	15.600		65,6	6,8		7,4			
69	67 timer	mykner 230° (K)	-35,4° (c 0,95 DMSO)	238	15.300		59,7	6,2			15,3		
70	24 timer	mykner 180-190° (K)	-12,6° (c 1,05 DMSO)	236- 237	16.000		55,0	5,75			21,9		
71	5 timer	138-139,5° (K)	-18,6° (c 1,0 DMSO)	237- 238	16.400		53,4	5,2			123,0		
72	3 timer			234	17.500					7,5			
73	5,5 timer	252-253° spaltn. (K)	-107° (c 1,0 DMSO)				66,6	6,2					
74	5,5 timer	219-221° (K)	-94° (c 1,0 DMSO)	237	16.300		67,25	6,6					
75	48 timer	189-191° (K)	-91° (c 0,5 DMSO)	238	16.500		67,1	7,0					
76	70 min.	231-235° (K)	-62° (c 0,5 DMSO)	235- 236	16.400								
77	80 min.	146-148° (K)	-59,5° (c 0,5 DMSO)	235	16.200								
78	5 timer	112-119° (K)											
81	26 timer	198-202° (K)		237- 238	17.000		63,75	7,3		7,5			
82	26 timer	194-198° spaltn. (K)		237	16.400		58,6	6,7			15,0		

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av anti-inflammatoriske steroider med den generelle formel



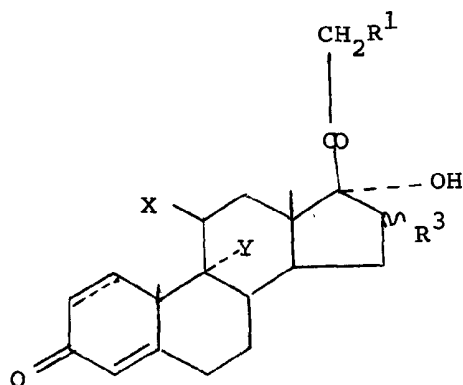
hvor

- a) X er en hydroksygruppe i β -konfigurasjonen,
 R^1 er et fluor-, klor-, brom- eller jodatome,
 R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 1-4 karbonatome,
 R^3 er en metylgruppe eller en metylengruppe ($=CH_2$),
Y er et fluoratome eller (forutsatt at R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 2 eller 3 karbonatome) et kloratome, og
===== betyr en enkelt- eller dobbelbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I; eller
- b) X er en ketogruppe
 R^1 er et fluor-, klor-, brom- eller jodatome,
 R^2 er en alkanoylgruppe inneholdende 1-4 karbonatome,
 R^3 er en metylgruppe eller (når R^1 er et fluoratome) en metylengruppe,
Y er et fluoratome, og
===== betyr en enkelt- eller dobbelbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I; eller
- c) R^1 og Y er fluoratomer, R^3 er en metylgruppe i β -konfigurasjonen,
X er en hydroksygruppe i β -konfigurasjonen, og
===== betyr en dobbelbinding mellom 1- og 2-stillingene i formel I, og
 R^2 er en valerylgruppe,

132100

karakterisert ved at

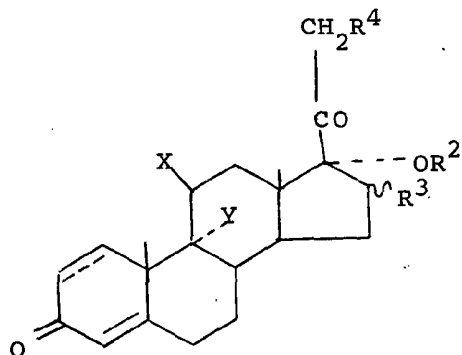
1) en forbindelse med formelen



II

hvor , R^1 , R^3 , X og Y er som ovenfor angitt, acyleres for å innføre den ønskede lavere alkanoylgruppe i 17-stilling; eller

2) en forbindelse med formel I hvor R^1 betyr et klor-, brom- eller jodatom, fremstilles ved at en forbindelse med formelen



III

hvor , R^2 , R^3 , X og Y er som ovenfor angitt og R^4 er en organosulfonyloksygruppe eller et bromatom, omsettes i et inert oppløsningsmiddel med a) en kilde for halogenidioner (hvor halogenidionene er de som svarer til halogenet R^1) når R^4 er en organosulfonylgruppe; eller b) en kilde for jodid ioner når R^4 er et bromatom; og (når det dannes en forbindelse med formel I hvor X er en hydroksygruppe i β -konfigurasjon ved fremgangsmåte 1) eller 2), og det ønskes en forbindelse med formel I hvor X er en keto-gruppe) oksyderes på i og for seg kjent måte den resulterende 11 β -hydroksyforbindelse med formel I.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel II hvor R^1 er klor, R^3 er β -metyl, X er hydroksy, Y er fluor og er en dobbeltbinding, propionyleres, eller

en forbindelse med formel III R^3 er β -metyl, X er hydroksy, Y er fluor, er dobbeltbinding, og R^2 er propionyl, omsettes med en kilde for kloridioner.

3. Fremgnagsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel II hvor R^1 er klor, R^3 er β -metyl, X er hydroksy, Y er fluor og er en dobbeltbinding, butyryleres, eller

en forbindelse med formel III hvor R^3 er β -metyl, X er hydroksy, X er fluor, er en dobbeltbinding og R^2 er butyryl, omsettes med en kilde for kloridioner.

4. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel II hvor R^1 er fluor, R^3 er β -metyl, X er hydroksy, Y er fluor og er en dobbeltbinding, butyryleres.

5. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at en forbindelse med formel II hvor R^1 er klor, R^3 er α -metyl, X er hydroksy, Y er fluor og er en dobbeltbinding, propionyleres, eller

en forbindelse med formel III hvor R^3 er β -metyl, X er hydroksy, Y er fluor, er en dobbeltbinding, og R^2 er propionyl, omsettes med en kilde for kloridioner.