

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 159686 B



(21) Patentansøgning nr.: 5337/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 J 5/00

(22) Indleveringsdag: 22 nov 1983

C 07 J 7/00

(41) Alm. tilgængelig: 23 maj 1984

(44) Fremlagt: 19 nov 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 nov 1982 DE 3243482

(71) Ansøger: *Schering Aktiengesellschaft; Berlin und Bergkamen; Muellerstrasse 170-178; 1 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Klaus *Annen; DE, Henry *Laurent; DE, Helmut *Hofmeister; DE, Rudolf *Weichert; DE, Hans *Wendt; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6alfa-methylcortikoider

(56) Fremdragne publikationer

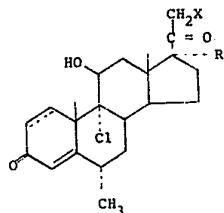
DK ans. nr. 4382/77

JP ans. nr. 54/164373

(57) Sammendrag:

5337-83

6α-methylcortikoider med den almene formel I



(I)

hvor

..... betegner en enkelt- eller en dobbeltbinding,
R betegner en acyloxygruppe med maksimalt 8 carbonatomer,
X betegner et chloratom, en hydroxygruppe eller en acyloxy-
gruppe med maksimalt 8 carbonatomer,
er farmakologisk virksomme stoffer, der kan fremstilles
på en række forskellige måder.

DK 159686 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6 α -methylcortikoider med den i kravets indledning viste almene formel I.

5 I de hidtil ukendte 6 α -methylcortikoider med den i kravet viste almene formel I kan acyldelene i carboxyliske acyloxy-grupper R og X være alifatiske, cykloalifatiske eller aromatiske acylgrupper afledt af de tilsvarende carboxylsyrer som f.eks. en acetylgruppe, en propionylgruppe, en butyrylgruppe,
10 en isobutyrylgruppe, en valerylgruppe, en 3-methylbutyrylgruppe, en trimethylacetylgruppen, en hexanoylgruppe eller en benzoylgruppe.

Fra japansk patentansøgning nr. 54/164373 kendes forbindelsen
15 11 β -hydroxy-6 α -methyl-17,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har i forhold til denne kendte forbindelse den fordel, at de ved lokal anvendelse er væsentligt mere virksomme.

20 Fra dansk patentansøgning nr. 4382/77 kendes beslægtede cortikoider, som er usubstitueret i 6-stillingen. I forhold til de fra denne ansøgning kendte forbindelser har de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser imidlertid
25 et væsentligt bedre forhold mellem den ønskede lokale virkning og uønskede systemiske bivirkninger.

Den lokale eller topiske virkning af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev bestemt ved
30 hjælp af følgende vasokonstriktionsprøve:

Prøven udføres på 8 raske forsøgspersoner af begge køn, som i de sidste to uger ikke havde modtaget nogen lokal cortikoid-behandling. Efter fjernelse af Stratum corneum til Stratum
35 lucidum på forsøgspersonernes ryg (20-40 tesafilmafrivninger) blev 0,1 g præparat påført på et 4 cm² stort felt uden okklusionsforbinding. For at sikre at der påførtes samme præparat

på identiske hudarealer, blev disse påført i roterende rækkefølge.

5 Vasokonstriktion blev bedømt visuelt efter 4 og 8 timer efter følgende virkningsgrader:

1 = absolut blegning, 2 = lidt resterythem, 3 = erythem af middelsvær grad, rødfarvningsintensitet i midterområdet for afrevet, ubehandlet og ikke-beskadiget hud, 4 = erythemer med
10 lidt blegning, 5 = ingen blegning eller forstærkning af erythemerne.

Enkeltvurderingerne blev noteret.

15 I hver forsøgsrække blev der som referencestof anvendt diflukortolon-21-valerianat (= $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-21-valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion = DFV).

20 Differencen Δ for de ved de enkelte forsøgsrækker opnåede gennemsnitlige virkningsgrader for DFV og prøveforbindelse bestemtes. Positiv afvigelse af Δ viser en gunstig og negativ afvigelse viser en ugunstig virkning af prøveforbindelserne sammenlignet med DFV.

25 I den efterfølgende tabel er de iagttagne prøveresultater angivet som blev opnået ved behandling af forsøgspersonerne med præparater indeholdende 0,00001% virksomt stof.

30 De systemiske bivirkninger blev bestemt ved hjælp af adjuvans-ødem-prøven, som udførtes på følgende måde:

SPF-rotter med vægt på 130-150 g blev til fremkaldelse af en inflammationstilstand injiceret i højre bagpote med 0,1 ml 0,5% Mycobacterium butyricum-suspension. Før injektionen måltes
35 rotternes potevolumen. 24 timer efter injektionen måltes potevolumenet for at bestemme graden af ødem. Derefter fik rotterne intravenøst indgivet forskellige mængder af prøvefor-

bindelser. Efter yderligere 24 timer bestemtes potevolumenet påny.

5 Fra de opnåede potevolumener bestemtes på sædvanlig måde mængden af prøveforbindelse, som var nødvendig for at bevirke en 50%'s helbredelse af poteødem.

De opnåede resultater er vist i følgende tabel.

10

15

20

25

30

35

Tabel

Nr.	Forbindelse	Vasokonstriktionsprøve			Adjuvans-ødem-prøve ED ₅₀
		Koncen- tration	Resultater efter 4 timer	8 timer	
I	11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (JP-A-56/86119 = JP. ans. 54/164373)	0,00001%	+0,3	+1,0	ca. 8,0
II	9 α -chlor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Beclomethasondipropionat) DE-A 1.443.957	0,00001%	+0,6	+0,9	ca. 3,0
III	9 α -chlor-11 β -hydroxy-17 α ,21-dipropionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion DK. ans. nr. 4382/77	0,00001%	+1,2	+1,4	ca. 2,0
IV	21-acetoxy-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. US-A 3.053.832	0,00001%	+0,3	-0,6	0,15
V	21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4-pregnen-3,20-dion	0,00001%	+1,6	+2,0	ca. 6,0
VI	17 α -benzoyloxy-9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,00001%	+1,5	+2,6	ca. 6,0
VII	21-acetoxy-17 α -butyryloxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion	0,00001%	+1,2	+1,8	større end 10

De hidtil ukendte 6α -methylcortikoider med den almene formel I
egner sig som følge heraf i kombination med de i den galeniske
farmaci sædvanlige bærerstoffer til lokal behandling af kon-
takterdermatitis, eksemer af de forskelligste arter, neuroderma-
5 toser, erythrodermi, forbrændinger, Pruritis vulvae et ani,
Rosacea, Erythematodes cutaneus, psoriasis, Lichen ruber pla-
nus et verrucosus og lignende hudsygdomme.

10 Fremstillingen af lægemiddelspecialiteterne sker på sædvanlig
måde, idet man med egnede tilsætninger overfører de virksomme
stoffer i ønskede applikationsformer som f.eks. opløsninger,
lotioner, salver, creme eller plaster. I de således formulere-
de lægemidler er koncentrationen af virksomt stof afhængig af
applikationsformen. Ved lotioner og salver anvende fortrinsvis
15 en koncentration af virksomt stof på 0,001-1%.

De hidtil ukendte forbindelser egner sig desuden også even-
tuelt i kombination med de sædvanlige bærerstoffer og hjælpe-
stoffer til fremstillingen af inhalationsmidler, der kan an-
20 vendes til behandlingen af allergiske sygdomme i luftvejene
som f.eks. bronchialastma eller Rhinitis.

De hidtil ukendte cortikoider egner sig desuden også i form af
kapsler, tabletter eller drageer, som fortrinsvis indeholder
25 10-200 mg virksomt stof og tilføres oralt eller i form af sus-
pensioner, der fortrinsvis indeholder 100-500 mg virksomt stof
pr. dosisenhed, og indgives rektalt. De egner sig også til be-
handlingen af allergiske sygdomme i tarmkanalen, såsom Kolitis
ulcerosa og Kolitis granulomatosa.

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i
kravets kendetegnende del anførte. Denne fremgangsmåde kan
gennemføres under de betingelser, som er beskrevet i de tyske
patentansøgninger nr. 26 45 104, 26 45 105 og 23 40 591, i US
35 patentskrift nr. 3.383.394 samt i J. Org. Chem. 38, 1973,
4203.

De efterfølgende udførelseseksempler tjener til belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

5

Eksempel 1

10

15

a) Af en opløsning af 5,0 g 9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion og 0,5 g pyridiniumtosylat i 35 ml dimethylformamid og 350 ml benzen afdestilleres ved 130°C over en vandudskiller 150 ml benzen. Til den varme reaktionsopløsning lader man langsomt 10 ml orthoeddikesyre-triethylester løbe til og afdestillerer derpå yderligere benzen og letflygtige reaktionskomponenter. Der tilsættes derpå 4 ml pyridin og inddampes i vakuum til tørhed. 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion isoleres som en olie.

20

25

b) Den rå 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxyethylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion opløses i 150 ml methanol og omrøres med en blanding af 54 ml 0,1N eddikesyre og 6 ml 0,1M vandig natriumacetatopløsning i 1 time ved en badtemperatur på 100°C. Opløsningen inddampes til 1/3 af dens volumen, hældes i vand, og eddikeesterekstrakten vaskes neutral. Efter tørring og inddampning renses råproduktet på 500 g kiselgel med en methylenchlorid-acetone-gradient (0-20% acetone). Der fås 4,6 g 17 α -acetoxy-9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion med smp. 216-218°C.

30

Eksempel 2

35

a) Analogt som beskrevet i eksempel 1a) omsættes 2,0 g 9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion med orthopropionsyretriethylester til 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion som en olie.

b) Den rå 9 α -chlor-17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion omsættes analogt som

beskrevet i eksempel 1b), oparbejdes og renses. Der isoleres 1,6 g 9 α -chlor-11 β ,21-dihydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion med smp. 201-203°C.

5 Eksempel 3

- 10 a) Til en opløsning af 12,8 g 21-acetoxy-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion i 65 ml dimethylformamid og 15 ml pyridin dryppes ved stuetemperatur 8 ml methansulfonsyrechlorid, og der omrøres derpå yderligere i 2 timer ved en badtemperatur på 80°C. Efter isvandfældning og sædvanlig oparbejdning renses råproduktet på 800 g kiselgel med en methylenchlorid-acetone-gradient (0-8% acetone). Der fås 7,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyl-15 oxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med smp. 185-187°C.
- 20 b) 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion opløses i 20 ml dioxan og behandles med 1,8 g N-chlorsuccinimid. Efter tildrypning af 10 ml af en 10%ig perchlorsyreopløsning omrøres i 5 timer ved stuetemperatur. Der sættes til isvand og oparbejdes på sædvanlig måde. Råproduktet renses på 200 g kiselgel med en methylenchlorid-acetone-gradient (0-12% acetone). Udbytte 1,6 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-25 17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion med et smp. 232-233°C.

Eksempel 4

- 30 a) En opløsning af 2,7 g tris(triphenylphosphin)-rhodium-I-chlorid i 75 ml methanol og 225 ml benzen forhydrogeneres i 1 time ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 3,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion hydrogeneres videre i 6,5 time. Der inddampes til 35 tørhed, og resten renses på 350 g kiselgel med en hexaneddikeester-gradient (0-40% eddikeester). Der fås 2,5 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion med smp. 149-151°C.

- b) Under de i eksempel 3b) beskrevne betingelser omsættes 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der oparbejdes og renses. Der isoleres 1,05 g 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-4-pregnen-3,20-dion med et smp. 205-206°C.

Eksempel 5

- a) 5,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion omsættes analogt som beskrevet i eksempel 1a) med 10 ml orthopropionsyretriethylester til 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion som en olie.
- b) Den rå 17 α ,21-(ethoxypropylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion omrøres i 250 ml dimethylformamid og 5 ml trimethylchlorsilan i 20 timer ved en badtemperatur på 80°C. Der inddampes til tørhed, og råproduktet renses på 600 g kiselgel med en methylenchlorid-acetone-gradient (0-12% acetone). Udbytte 3,5 g 21-chlor-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.
- c) Analogt som beskrevet i eksempel 3b) omsættes 1,5 g 21-chlor-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der oparbejdes og renses. Der isoleres 1,32 g 9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -propionyloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Smp. 239-241°C.

Eksempel 6

- a) Som beskrevet i eksempel 1a) omsættes 2,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med orthosmøresyretriethylester til 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion som en olie.

- 5 b) Den rå 17 α ,21-(ethoxybutylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion behandles under de i eksempel 1b) beskrevne betingelser med en blanding af 0,1N eddikesyre og 0,1M natriumacetatopløsning, hvorpå der oparbejdes og renses. Der fås 1,5 g 17 α -butyryloxy-21-hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.
- 10 c) En opløsning af 1,0 g 17 α -butyryloxy-21-hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion i 10 ml pyridin omrøres med 5,0 ml eddikesyreanhydrid i 1 time ved stuetemperatur og oparbejdes derpå på sædvanlig måde. Efter omkrySTALLISATION fra acetone/hexan isoleres 930 mg 21-acet-oxy-17 α -butyryloxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.
- 15 d) Under de i eksempel 3b) beskrevne betingelser omsættes 800 mg 21-acetox-17 α -butyryloxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregna-trien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der oparbej-des og renses. Udbytte 650 mg 21-acetox-17 α -butyryloxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Smp. 227-229°C.
- 20

Eksempel 7

- 25 a) Til en suspension af 12,2 g kobber(I)-jodid i 240 ml vand-frit tetrahydrofuran dryppes ved 0°C under argon 60 ml af en 1,6M lithiummethylopløsning. Der omrøres yderligere i 15 min. ved 0°C, hvorpå den gullige opløsning afkøles til -30°C. Efter dråbevis tilsætning af en opløsning af
- 30 9,6 g 17 α -hydroxy-6 α -methyl-21-valeryloxy-1,4,9(11)-pregna-trien-3,20-dion efterrøres reaktionsblandingen i 40 min. ved -30°C, hvorpå den sættes til en iskold mættet ammo-niumchloridopløsning og ekstraheres med eddikeester. De
- 35 organiske ekstrakter oparbejdes på sædvanlig måde, og rå-produktet renses på 100 g kiselgel med en methylenchlorid-acetone-gradient (0-12% acetone). Udbytte 7,3 g 21-hydroxy-6 α -methyl-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

b) Analogt som beskrevet i eksempel 6c) omsættes 5,0 g 21-hydroxy-6 α -methyl-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med propionsyreanhydrid, hvorpå der oparbejdes og renses. Der isoleres 4,6 g 6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

c) Under de i eksempel 3b) beskrevne betingelser omsættes 4,0 g 6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der oparbejdes og renses. Udbytte 2,9 g 9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-21-propionyloxy-17 α -valeryloxy-1,4-pregnadien-3,20-dion. Smp. 257-259°C.

Eksempel 8

a) Som beskrevet i eksempel 1a) omsættes 5,0 g 17 α ,21-dihydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med 10 ml orthobenzoesyretetriethylester til 17 α ,21-(ethoxybenzylidendioxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion, hvorpå der oparbejdes.

b) Den rå 17 α ,21-(ethoxybenzylidenoxy)-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion omsættes under de i eksempel 5b) beskrevne betingelser med trimethylchlorsilan, hvorpå der oparbejdes og renses. Der isoleres 3,2 g 17 α -benzoyloxy-21-chlor-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion.

c) Analogt som beskrevet i eksempel 3b) omsættes 1,0 g 17 α -benzoyloxy-21-chlor-6 α -methyl-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der oparbejdes og renses. Udbytte 920 mg 17 α -benzoyloxy-9 α ,21-dichlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion. Smp. 230-232°C.

Eksempel 9

5 a) En opløsning 6,5 g 21-acetoxy-17 α -hydroxy-6 α -methyl-1,4,9(11)-
pregnatrien-3,20-dion i 80 ml diethylglycoldimethylether
omrøres med 20,0 g 4-dimethylaminopyridin og 20,0 ml piva-
linsyreanhydrid i 5 timer ved en badtemperatur på 80°C.
Efter fældning med isvand oparbejdes på sædvanlig måde,
og råproduktet renses på 750 g kiselgel med en methylen-
10 chlorid-acetone-gradient (0-8% acetone). Der isoleres 4,6
g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4,9(11)-preg-
natrien-3,20-dion. Smp. 238-240°C.

15 b) Under de i eksempel 3b) beskrevne betingelser omsættes
2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4,9(11)-
pregnatrien-3,20-dion med N-chlorsuccinimid, hvorpå der
oparbejdes og kromatograferes. Udbytte 1,56 g 21-acetoxy-
9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-1,4-
pregnadien-3,20-dion. Smp. 264-265°C.

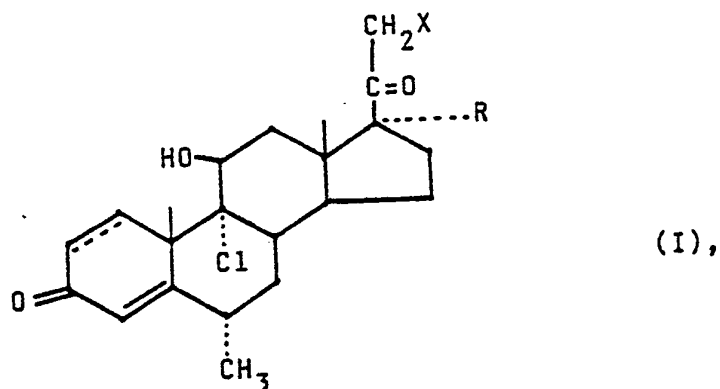
Eksempel 15

25 a) 1,8 g tristriphenylphosphin-rhodium-I-chlorid forhydro-
generes i 50 ml MeOH og 150 ml tetrahydrofuran i 1 time.
Efter tilsætning af 2,0 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethyl-
acetoxy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion hydrogeneres videre
i 5,5 time og inddampes derpå til tørhed. Resten renses
på 300 kiselgel med en hexan-eddikeester-gradient (0-50%
eddiikeester). Der isoleres 1,5 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -
30 trimethylacetoxy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion. Smp. 162-163°C.

35 b) 1,3 g 21-acetoxy-6 α -methyl-17 α -trimethylacetoxy-4,9(11)-
pregnadien-3,20-dion omsættes under de i eksempel 3b) be-
skrevne betingelser og oparbejdes og renses. Udbytte 560
mg 21-acetoxy-9 α -chlor-11 β -hydroxy-6 α -methyl-17 α -trimethyl-
acetoxy-4-pregnen-3,20-dion. Smp. 235-237°C.

P a t e n t k r a v .

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6 α -methylcortikoider
med den almene formel



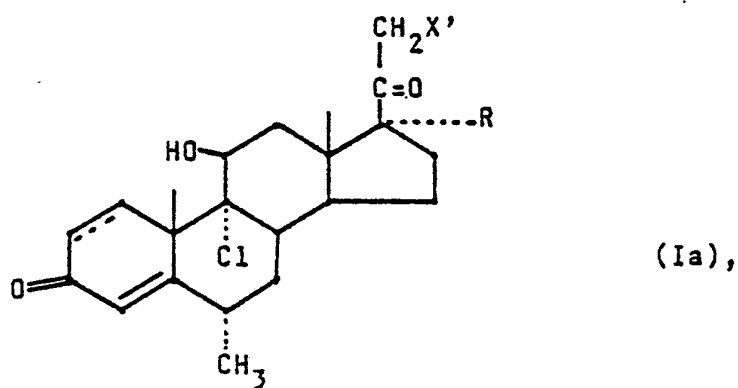
hvor i

..... betegner en enkelt- eller dobbeltbinding,

R betegner en carboxylisk acyloxygruppe med maksimalt 8 carbonatomer, og

X betegner et chloratom, en hydroxygruppe eller en carboxylisk acyloxygruppe med maksimalt 8 carbonatomer,
k e n d e t e g n e t v e d ,

a) at til fremstilling af 6 α -methylcortikoider med den almene formel Ia



hvor i

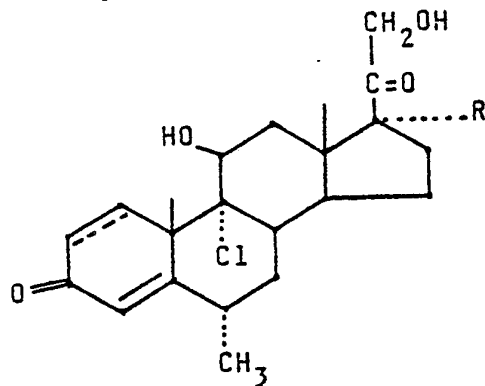
..... betegner en enkelt- eller dobbeltbinding,

R betegner en carboxylisk acyloxygruppe med maksimalt 8 carbonatomer, og

X' betegner et chloratom eller en carboxylisk acyloxygruppe med maksimalt 8 carbonatomer,

på i og for sig kendt måde

i) et 6 α -methylcortikoid med den almene formel II

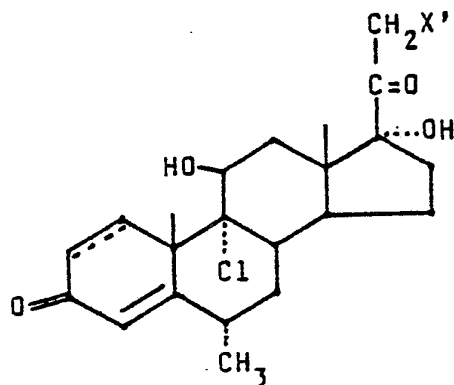


(II),

hvor i

..... og R har ovennævnte betydning, i 21-stillingen forestres med et acyleringsmiddel, i hvilket acyldelen er carboxylisk acyl med maksimalt 8 carbonatomer, eller chloreres, eller

ii) et 6 α -methylcortikoid med den almene formel III



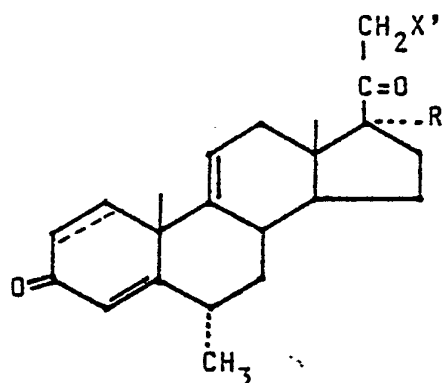
(III),

hvor i

..... og X' har ovennævnte betydning, i 11-stillingen med en trialkylsilylforbindelse forethres eller med et derivat af en stærkt sur monocarboxylsyre forestres, derpå i 17-stillingen med et carboxylsyrechlorid af en carboxylsyre med maksimalt 8 carbonatomer eller carboxylsyreanhydrid af en carboxylsyre med maksimalt 8 carbonatomer acyleres i nærværelse af 4-dimethyl-

aminopyridin, og beskyttelsesgruppen i 11-stillingen afspaltes, eller

iii) $\Delta^9(11)$ -dobbeltbindingen af et 6α -methylcortikoid med den almene formel IV

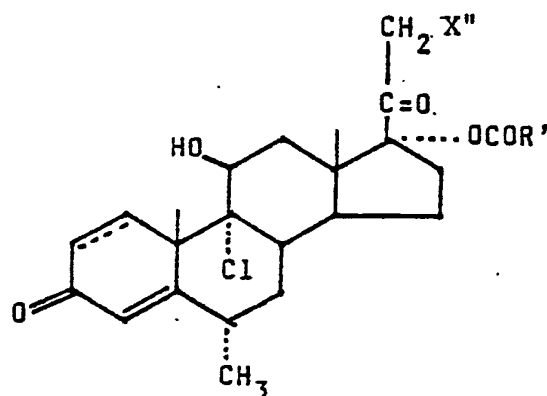


(IV),

hvor

....., X' og R har ovennævnte betydning, tillejres chlorundersyrling, eller

b) at man til fremstilling af 6α -methylcortikoider med den almene formel Ib



(Ib),

hvor

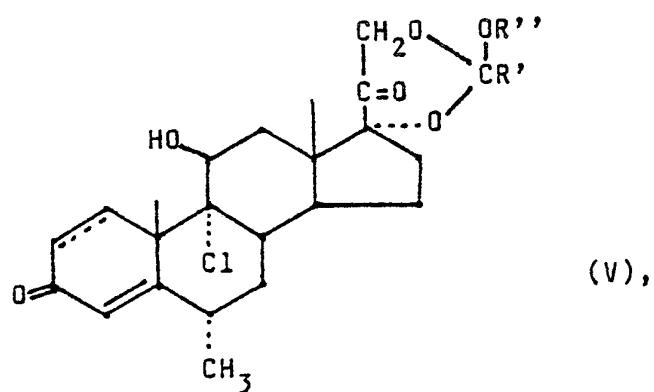
..... betegner en enkelt- eller dobbeltbinding, og

R' betegner en alkylgruppe med maksimalt 7 carbonatomer eller en phenylgruppe, og

X'' betegner en hydroxygruppe eller et chloratom,

på i og for sig kendt måde hydrolytisk eller med trimethylchlorsilan spalter orthoestergruppen af et cortikoid med den almene formel V

15



10 hvori

..... og R' har ovennævnte betydning, og
R'' betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

15

20

25

30

35