

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 773516 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **773516**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07J

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.11.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.11.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.06.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.12.1976 AT 9445/76

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fürst, A., BRD, SAKSA, (DE)

2 • Keller, Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

3 • Müller, Marcel, Frenkendorf, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

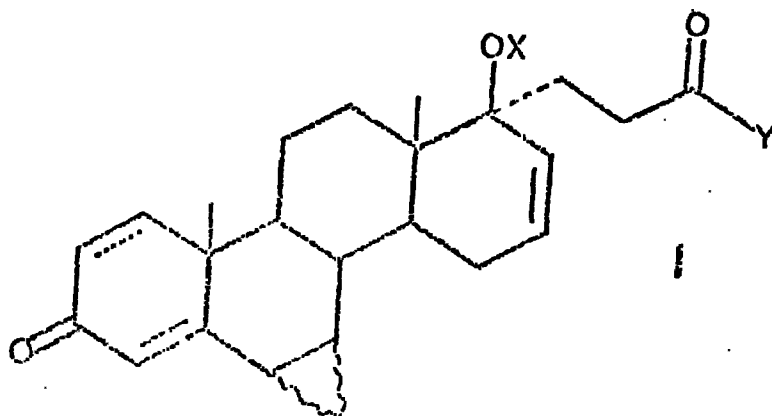
Uusia D-homosteroideja

Nya D-homosteroideja

F. Hoffmann - La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

Uusia D-homosteroideja - Nya D-homosteroider

Keksinnön kohteena on uusia D-homosteroideja, joilla on kaava



jossa pisteviiva A-renkaassa edustaa valinnaista C-C -sidosta, X ja Y ovat yhdessä O-C -sidos tai X on vety ja Y on hydroksi, sekä näiden suoloja.

Erityisen mielenkiintoisia ovat kaavan I yhdisteet, joissa X on vety ja Y on hydroksi sekä näiden suolat, erityisesti alkali-metallisuolat, esim. kalium- tai natriumsuolat, ammoniumsuolat ja maa-alkalimetallisuolat, esim. kalsiumsuolat, jolloin kaliumsuolat ovat edullisia.

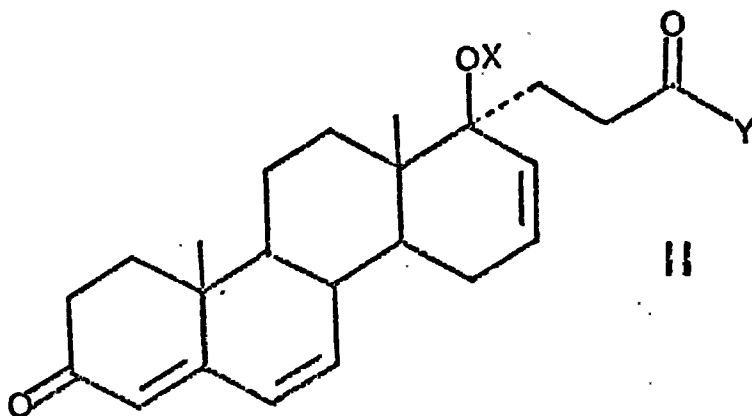
Muita edullisia yhdisteryhmiä ovat kaavan I 1,2-tyydyttyt yhdisteet ja kaavan I $6\beta,7\beta$ -yhdisteet sekä näiden suolat, esim. kalium-17 α -hydroksi- $6\beta,7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-karboksylaatti.

Esimerkkejä kaavan I yhdisteistä ovat edelleen:

$6\beta,7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21,17 α -karbolaktoni,

$6\beta,7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21,17 α -karbolaktoni.

Kaavan I yhdisteitä saadaan keksinnön mukaisesti niin, että D-homosteroidi, jolla on kaava



jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola metylenoidaan 6,7-asemassa, ja että mahdollisesti ja mielivaltaisessa järjestyksessä saatu kaavan I yhdiste tai sen suola dehydrataan 1,2-asemassa, tai kaavan I yhdisteessä, jossa X ja Y yhdessä muodostavat O-C -sidoksen, laktonirengas pilkotaan ja saatu yhdiste eristetään vapaan hapon tai tämän suolan muodossa, tai kaavan I,

jossa X on vety ja Y on hydroksi, yhdiste tai sen suola laktonisoidaan.

Kaavan II yhdisteen tai kaavan II, jossa X on vety ja Y on hydroksi, yhdisteen suolan, esim. alkalimetalli-, ammonium- tai maa-alkalimetallisuolan metylenointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. trimetyylisulfoksoniumjodidin avulla emäksen, kuten natriumhydridin tai kalium-7-butylaatin läsnäollessa aproottisessa dipolaarisessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa, tetrahydrofuraanissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyyliformamidissa tai näiden seoksissa, lämpötiloissa väliltä n. 0-50°C, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Kaavan I D-homosteroidin tai sen suolan 1,2-dehydraus voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla, esim. mikrobiologista tietä tai dehydrausaineiden, kuten seleenidioksidin, 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinonin, kloraniilin, talliumtriasetaatin tai lyijytetra-asetatin avulla. Sopivia mikro-organismeja 1,2-dehydrausta varten ovat esimerkiksi jakosienet, varsinkin seuraavien sukujen jakosienet: *Arthrobacter*, esim. *A. simplex* ATCC 6946; *Bacillus*, esim. *B. lentus* ATCC 13805 ja *B. sphaericus* ATCC 7055; *Pseudomonas*, esim. *P. aeruginosa* IFO 3505; *Flavobacterium*, esim. *F. flavescens* IFO 3058; *Lactobacillus*, esim. *L. brevis* IFO 3345 ja *Nocardia*, esim. *N. opaca* ATCC 4276.

Kaavan I jonkin yhdisteen sisältämän laktonirenkaan pilkkoaminen voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. emäksen, kuten kalium- tai natriumhydroksidin avulla liuottimessa, esim. alkoholissa, kuten metanolissa, etanolissa tai isopropanolissa, lämpötilassa väliltä n. 0° - reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila, edullisesti n. 50°C:ssa. Näin saadut käytettyjä emäksiä vastaavat suolat voidaan hapottamalla, esim. kloorivetyhapolla muuttaa kaavan I vapaiksi hapoiksi. Viimemainitut voidaan reaktiolla sopivien emästen kanssa muuttaa suoloiksi.

Kaavan I, jossa X on vety ja Y on hydroksi, yhdisteen tai sen suolan laktonointi voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. vahvan hapon, kuten kloorivetyhapon, rikkihapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa liuottimessa, esim. vedessä, alkoholissa, kuten metanolissa, tai näiden seoksissa, lämpötilassa väliltä n. -50° - 100°C, edullisesti huoneen lämpötilassa.

Kaavan II, jossa X on vety ja Y on hydroksi, lähtöyhdisteitä ja niiden suoloja voidaan valmistaa hajottamalla vastaavassa kaavan II yhdisteessä oleva laktonirengas, jolloin työskentelytapa on sama kuin kaavan I yhdisteille.

Kaavan I D-homosteroideilla ja niiden suoloilla on farmakologinen vaikutus. Ne edistävät mm. virtsan eritystä ja ovat sopivia estämään aldosteronin tai desoksikortikosteroniasetaatin vaikutuksen ja voidaan siten käyttää esimerkiksi kaliumia säästävinä virtsan eritystä edistävinä aineina tai pöhötysten poistamiseen. Annosteluohjeena pidetään n. 0,1 - 10 mg/kg päivässä.

Kaavan I D-homosteroideilla ja niiden suoloilla on tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna, joilla on aldosteronia vastustava vaikutus, etuja, varsinkin mitä sivuvaikutuksiin tulee. Niinpä on käynyt ilmi, että kalium-17 α -hydroksi-6 β ,17 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaattilla verrattavissa olevalla aldosteronia vastustavalla vaikutuksella on oleellisesti heikommät antiandrogeeniset ja raskauteen vaikuttavat sivuvaikutukset kuin tunnetulla spirolaktonilla (7 α -asetyyli-tio-3-okso-17 α -pregn-4-eeeni-17,21-karbolaktonilla).

Kaavan I yhdisteitä ja niiden suoloja voidaan käyttää lääkeaineina esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät niitä tai niiden suoloja sekoitettuina ruoansulatuskanavan sisäpuoliseen tai ulkopuoliseen antoon sopivien orgaanisten tai epäorgaanisten inerttien kantimien, kuten veden, gelatiinin, arabikumin, maitosokerin, tärkkelyksen, talkin, kasviöljyjen, polyalkeeniglykolisten, vaseliinien jne. kanssa. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esim. tabletteina, rakeina, peräpuikkoina, kapseleina; tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Mahdollisesti ne ovat steriloituja ja/tai sisältävät apuaineita, kuten säilöntä-, stabiloimis-, kostutus- tai emulgoimisaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskureita. Ne voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita.

Näiden lääkeaineiden valmistus voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla sekoittamalla kaavan I yhdiste tai tämän suola terapeuttiseen käyttöön sopivien, ei-myrkyllisten, inerttien, sinänsä tällaisissa valmisteissa tavallisten kiinteiden ja/tai nestemäisten

kantimien, kuten esim. edellä mainittujen kanssa ja mahdollisesti saattamalla haluttuun muotoon.

Esimerkki 1

96,64 g trimetyylisulfoksoniumjodidia sekoitetaan typpi-atmosfäärissä kuivana 18,2 g:n kanssa 55-%:ista natriumhydrididisper-siota. Tämän jälkeen lisätään tiputtaen 10 minuutin aikana jäähdyt-tään 15-17°C:seen 300 ml dimetyylisulfoksidia. Vedyn kehittymisen päättyttyä sekoitetaan suspensiota 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa typpi-atmosfäärissä. 77,4 g 3-okso-D-homo-17α-pregna-4,6,16-tri-eeeni-21,17a-karbolaktonia liuotettuna 500 ml:aan dimetyylisulfoksi-dia lisätään tiputtaen 15 minuutin aikana huoneen lämpötilassa. Punaruskeata liuosta sekoitetaan 113 tunnin ajan typpi-atmosfäärissä huoneen lämpötilassa. Jalostamista varten hapotetaan natrium-17a-hydroksi-6β,7β-meteeni-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaattia ja natrium-17a-hydroksi-6β,7β-meteeni-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaattia sisältävä reaktio-seos 100 ml:lla jääetikkaa, kaadetaan veteen ja uutetaan metylee-nikloridilla. Raakatuote liuotetaan 200 ml:aan MeOH. Lisätään 10 ml 1N kloorivetyhappoa. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen läm-pötilassa, neutraloidaan liuos natriumbikarbonaatilla, haihdute-taan pyörivällä haihduttimella, kaadetaan veteen ja uutetaan mety-leenikloridilla. Kromatografisesti pihappogeeelillä käyttäen elu-ointiaineena Et₂O ja sen jälkeen kiteyttämällä asetoni/heksaanista, saadaan 15 g 6β, 7β-meteeni-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia, sp. 226-229°C, UV: λ_{max} 265 nm, ε = 19 000, [α]_D = -219° (metanoli, c = 0,101), ja 15 g 6β,7β-metyleenin-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia, sp. 231-233°C, UV: λ_{max} 257,5 nm, ε = 17 300 [α]_D = +82° (MeOH. 0,102).

Metylenoinnissa voidaan natriumhydridin asemesta emäksenä ja dimetyylisulfoksidin asemesta liuottimena käyttää natriumhyd-ridiä ja dimetyylisulfoksidi-tetrahydrofuraania tai kalium-t-buty-laattia ja dimetyyli-formamidia, heksametyyli-fosforihappotriamidia tai dimetyylisulfoksidia.

Esimerkki 2

169,2 g trimetyylisulfoksoniumjodidia ja 31,95 g natriumhydrididisversiota (55-%:ista) sekoitetaan kuivana argonatmosfäärissä. Jäähdyttäen 15°C:seen lisätään hitaasti 693 ml dimetyylisulfoksidia. Syntynyttä suspensiota sekoitetaan 3,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään tiputtaen liuos, jossa on 58 g kalium-17a-hydroksi-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,6,16-trieeni-21-karboksylaattia 462 ml:ssa dimetyylisulfoksidia jäähdyttäen huoneen lämpötilaan. 24 tunnin jälkeen lisätään 162 ml etikkahappoa jäähdyttäen ja reaktioseos kaadetaan veteen. Sakka suodatetaan ja pestään vähällä vedellä. Jäännös kootaan etanoliin, haihdutetaan ja kuivataan. Raakatuote liuotetaan 273 ml:aan metanolia, hapotetaan 6 ml:lla 1N HCl ja pidetään 60 minuuttia huoneen lämpötilassa. Liuos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Raakatuote kromatografoidaan piihappogeelillä heksaani/eetterillä (1:1) ja eetterillä. Kiteyttämisen jälkeen asetoni/heksaanista saadaan 13 g 6β,7β-meteeni-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia ja 10 g 6β,7β-meteeni-3-okso-D-homo-17α-pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia.

Metylenoinnissa voidaan emäksenä natriumhydroksidin asemesta ja liuottimena dimetyylisulfoksidin asemesta käyttää natriumhydridiä ja dimetyylisulfoksiditetrahydrofuraania tai kalium-t-butylaattia ja dimetyyliformamidia, heksametyylifosforihappotriamidia tai dimetyylisulfoksidia.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

50 g 3-okso-D-homo-17α-pregna-4,6,16-trieeni-21,17a-karbolaktonia suspendoidaan 750 ml:aan isopropanolia ja lisätään 55,7 ml vesipitoista kaliumhydroksidiliuosta 2,49N. Suspensiota keitetään 40 minuuttia argonatmosfäärissä palautusjäähdyttäen, jolloin kaikki menee liuokseen. Reaktioliuos haihdutetaan lisäten useamman kerran isopropanolia. Saadaan kalium-17a-hydroksi-3-okso-D-homo-17a-pregna-4,6,16-trien-21,karboksylaattia, joka kiteyttämisen jälkeen etanoli/etyyliasetaatista sulaa hajoten 210-215°C:ssa. UV: $\lambda_{\max} = 256,5 \text{ nm}$, $\epsilon = 12\,480$.

Esimerkki 3

60,6 g 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia suspendoidaan 745 ml:aan isopropanolia ja 69,55 ml:aan 2,33N kaliumhydroksidiliuosta ja keitetään argonatmosfäärissä 40 minuuttia palautusjäähdyttään. Liuos jäähdytetään vähitellen +5 $^{\circ}$:seen, jolloin kaliumsuola kiteytyy. Kiteet suodataan erilleen, pestään 100 ml:lla kylmää isopropanolia ja kuivataan tyhjöissä. Saadaan 47 g kalium-17a-hydroksi-6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaattia, sp. 254-256 $^{\circ}$ C, hajoaa, UV: $\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$, $\epsilon = 17 \text{ 000}$.

Esimerkki 4

20 mg kalium-17a-hydroksi-6,7-meteeni-3-okso-D-homo-17a-pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaattia liuotetaan 0,6 ml:aan metanolia ja 0,2 ml:aan 0,1N kloorivetyhappoa ja pidetään argonatmosfäärissä huoneen lämpötilassa 10 minuuttia, jolloin osa tuotteesta kiteytyy. Seos kaadetaan 20 ml:aan vettä. Sakka suodatetaan ja pestään vähällä vedellä neutraaliksi ja kuivataan. Näin saadaan 15 mg raakatuotetta, joka kaasukromatografisen käsittelyn jälkeen koostuu yksinomaan 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonista.

Esimerkki 5

Liuosta, jossa oli 2,5 g 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17a-pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonia ja 1,9 g 2,3-dikloori-5,6-disyaani-bentsokinonia 250 ml:ssa dioksaania, kuumennettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia. Reaktioliuos sekoitettiin 250 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja suodatettiin sen jälkeen 100 g:n läpi aluminiumoksidia. Aine eluoitiin täydellisesti vielä 300 ml:lla etyyliasetaattia. Suodos haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös kromatografoitiin 250 g:lla piihappogeeliä. Metyleenikloridilla + 2 %:lla asetonia voitiin eluoida 1,3 g puhdasta 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-1,4,16-trieeni-21,17a-karbolaktonia. Sp. 261-263 $^{\circ}$ C $[\alpha]_D^{25} = -171^{\circ}$ (c = 0,1 dioksaanissa), $\epsilon_{243} = 12 \text{ 200}$.

Esimerkki 6

Samalla tavalla kuin esimerkissä 5, saadaan 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21,17a-karbolaktonista puhdasta 6 β ,7 β -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-1,4,16-trieeni-21,17a-karbolaktonia, jonka sulamispiste on 232-233°C $[\alpha]_D^{25} = +4^\circ$ (c = 0,1 dioksaanissa), $\epsilon_{244} = 13\ 100$.

Esimerkki A

Suun kautta annettavalla tabletilla voi olla seuraava koostumus:

kaavan I yhdistettä tai sen suolaa	25 mg
maissitärkkelystä	100 mg
laktoosia	50 mg
polyvinyylipyrrolidonia	15 mg
magnesiumstearaattia	2 mg

Esimerkki B

Suun kautta annettavalla kapselilla voi olla seuraava koostumus:

kaavan I yhdistettä tai sen suolaa	25 mg
maissitärkkelystä	125 mg
laktoosia	125 mg

jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen suola metyle-
noidaan 6,7-asemassa, ja että mahdollisesti ja mielivaltaisessa
järjestyksessä dehydrataan saatu kaavan I yhdiste tai sen suola
1,2-asemassa, tai kaavan I, jossa X ja Y yhdessä muodostavat O-C

-sidoksen, yhdisteessä laktonirengas pilkotaan ja saatu yhdiste erotetaan vapaan hapon tai suolan muodossa, tai kaavan I, jossa X on vety ja Y on hydroksi, yhdiste tai sen suola laktonoidaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava I, jossa X on vety ja Y on hydroksi, tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,2-tyydytetty yhdiste, jolla on kaava I, tai sen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I $6\beta,7\beta$ -yhdiste tai sen suola.

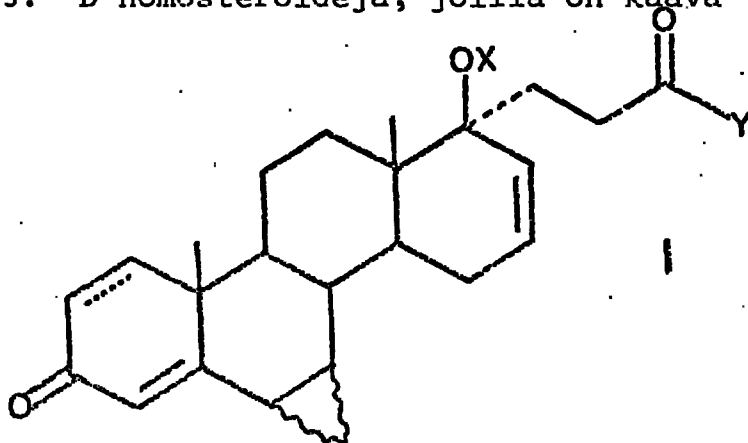
5. Patenttivaatimuksen 1, 2, 3 tai 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 17 α -hydroksi- $6\beta,7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karbonihappo tai sen suola.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kalium-17 α -hydroksi- $6\beta,7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karboksy-laatti.

7. Menetelmä valmisteiden tuottamiseksi, joilla on hormonivaikutus, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I D-homosteroidi tai sen suola vaikuttavana aineosana sekoitetaan terapeuttiseen käyttöön sopivien ei-myrkyllisten, inerttien sinänsä tällaisissa valmisteissa tavallisten kiinteiden tai nestemäisten kantimien ja/tai täyteaineiden kanssa.

8. Valmisteita, joilla on hormonivaikutus, t u n n e t t u ja siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä kaavan I D-homosteroidia tai sen suolaa.

9. D-homosteroideja, joilla on kaava



jossa pisteviiva A-renkaassa esittää valinnaista C-C -sidosta, X ja Y muodostavat yhdessä O-C -sidoksen tai X on vety ja Y on hydroksi, tai niiden suoloja.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukaisia kaavan I, jossa X on vety ja Y on hydroksi, yhdisteitä ja niiden suoloja.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukaisia kaavan I yhdisteitä, t u n n e t t u j a siitä, että ne 1,2-asemassa ovat tyydytettyjä, sekä niiden suoloja.

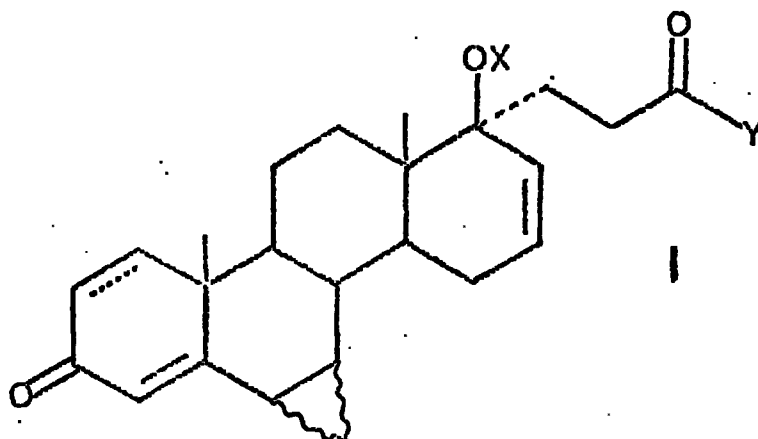
12. Patenttivaatimuksen 9, 10 tai 11 mukaisia kaavan I yhdisteitä, t u n n e t t u j a siitä, että ne esiintyvät $6\beta, 7\beta$ -muodossa, sekä niiden suoloja.

13. 17a-hydroksi- $6\beta, 7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karbonihappo ja sen suoloja.

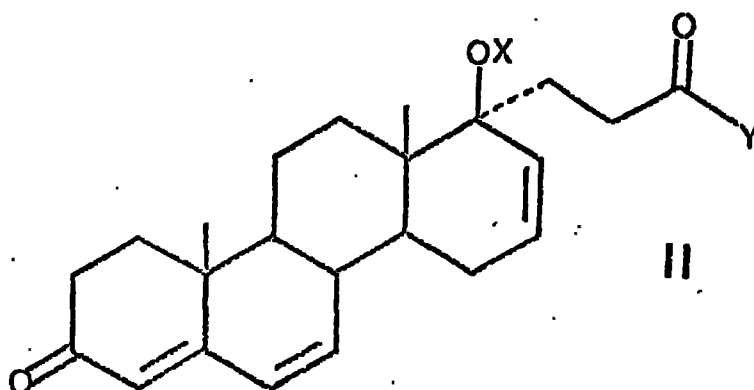
14. Kalium-17a-hydroksi- $6\beta, 7\beta$ -meteeni-3-okso-D-homo-17 α -pregna-4,16-dieeni-21-karboksylaatti.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av D-homosteroider med formeln



där punktlinjen i A-ringen representerar en fakultativ C-C-binding, X och Y tillsammans bildar en O-C-bindning eller X är väte och Y är hydroxi, och salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man metyleniserar en D-homosteroid med formeln



där X och Y har den ovan definierade betydelsen, eller ett salt därav, i 6,7-position och att man eventuellt och i valfri ordning dehydrerar en erhållen förening med formeln I eller ett salt därav i 1,2-position, eller i en förening med formeln I, där X och Y tillsammans bildar en O-C-bindning, avspaltar laktonringen och iso-

lerar den erhållna föreningen i form av fri syra eller ett salt, laktoniserar en förening med formeln I, där X är väte och Y är hydroxi, eller ett salt därav.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln I, där X är väte och Y är hydroxi, eller ett salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en 1,2-mättad förening med formeln I eller ett salt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en $6\beta,7\beta$ -förening med formeln I eller ett salt därav.

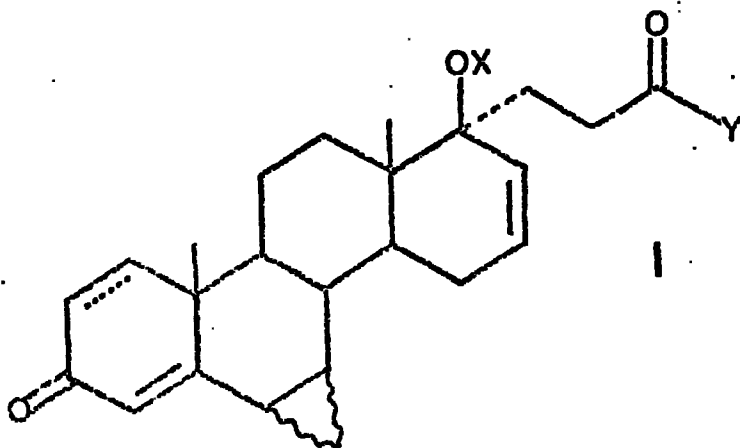
Förfarande enligt patentkravet 1, 2, 3 eller 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 17a-hydroxi- $6\beta,7\beta$ -metylen-3-oxo-D-homo-17a α -pregna-4,16-dien-21-karbonsyra eller ett salt därav.

Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer kalium-17a-hydroxi- $6\beta,7\beta$ -metylen-3-oxo-D-homo-17a α -pregna-4,16-dien-21-karboxylat.

7. Förfarande för framställning av preparat med hormonverkan, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar en D-homosteroid med formeln I eller ett salt därav enligt definitionen i patentkravet 1 som verksamt beståndsdel med för terapeutisk användning lämpliga, ej-toxiska, inerta, i och för sig i sådana preparat vanliga fasta eller flytande bärare och/eller fyllmedel.

8. Preparat med hormonverkan, k ä n n e t e c k n a d e genom en halt av en D-homosteroid med formeln I eller ett salt därav enligt definitionen i patentkravet 1.

9. D-homosteroider med formeln



där punktlinjen i A-ringen representerar en fakultativ C-C-binding, X och Y tillsammans bildar en O-C-bindning eller X är väte och Y är hydroxi, och salter därav.

10. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 9, där X är väte och Y är hydroxi och salter därav.

11. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de i 1,2-positionen är mättade, och salter därav.

12. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 9, 10 eller 11, k ä n n e t e c k n a d e därav, att de föreligger i $6\beta,7\beta$ -form, och salter därav.

13. 17 α -hydroxi- $6\beta,7\beta$ -metylen-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21-karbonsyra och salter därav.

14. Kalium-17 α -hydroxi- $6\beta,7\beta$ -metylen-3-oxo-D-homo-17 α -pregna-4,16-dien-21-karboxylat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent-ansökningar: _____

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja - Ansökningspublikationer, utlägnings- och patenskrifter:

Suomi - Finland 47354/(C07C 173/00), 50428/(C07g'1/00), 51486
~~Iso-Britannia - Storbritannien~~ (C07g53/12)
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P