



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 62317  
UTLÄGGNINGSSKRIFT

c (45) Patentti myönnetty 10 12 1982  
Patent meddelat  
(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 J 63/00

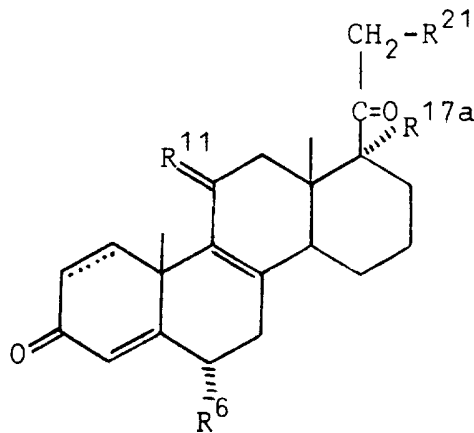
SUOMI-FINLAND  
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

|   |          |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansöknin  | 781055   |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag   | 06.04.78 |
| (23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag  | 06.04.78 |
| (41) Tulit julkiaksi — Blivit offentlig   | 22.10.78 |
| (44) Nähtävissäpanon ja kuul.julkaisun pvm. —<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 31.08.82 |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet  | 21.04.77 |
| Luxemburg(LU) 77173, 06.01.78 Sveitsi-<br>Schweiz(CH) 139/78                                |          |

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)  
(72) Leo Alig, Kaiseraugst, Andor Fürst, Basel, Marcel Müller, Frenkendorf, Sveitsi-Schweiz(CH), Ulrich Kerb, Berlin, Rudolf Wiechert, Berlin, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)  
(74) Oy Kolster Ab  
(54) Menetelmä farmakologisesti arvokkaiden D-homosteroidien valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla D-homosteroider

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä farmakologisesti arvokkaiden kaavan I mukaisten D-homosteroidien valmistamiseksi,



I

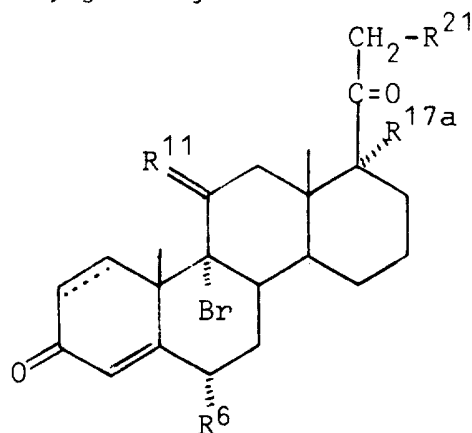
jossa kaavassa R<sup>6</sup> on vety, fluori tai metyyli;  
R<sup>11</sup> on (αH, βOH) tai O;

$R^{17a}$  on hydroksi tai alkanoyylioksi ja  $R^{21}$  on vety, kloori, hydroksi, alkanoyylioksi tai fosfaattitähde, ja pilkkuviivalla merkitty 1,2-sidos on valinnainen.

Edullisia alkanoyylioksiryhmiä ovat suoraketjuisten tai haaroittuneiden monokarbonihappojen johdannaiset. Tällaisissa hapoissa on edullisesti enintään 15 C-atomia, erityisesti 1-8 C-atomia. Esimerkkeinä edullisista alkanoyylioksiryhmistä mainittakoon formyyliksi-, asetoksi-, propionyylioksi-, butyryylioksi-, pentanoyylioksi-, heksanoyylioksi-, oktanoyylioksi-, undekanoyylioksi-, dimetyyliasetoksi-, trimetyyliasetoksi-, dietyyliasetoksi- ja tert.-butyyliasetoksisryhmät. Kaavan I mukaiset fosforihappoesterit voidaan vesiliukoisuuden parantamiseksi muuttaa alkalisuoloikseen, kuten esim. natrium- tai kaliumsuoloiksi tai ammoniumsuoloiksi.

Kaavaa I vastaavista keksinnön mukaisista yhdisteistä ja niiden suoloista ovat terapeuttisilta ominaisuuksiltaan edullisia ne, joissa  $R^{11}$  on ( $\alpha$ H,  $\beta$ OH),  $R^{21}$  on vety, hydroksi, alkanoyylioksi tai fosfaattitähde ja  $R^6$  on metyyli tai fluori.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden suoloja valmistetaan siten, että yhdisteestä, jonka yleiskaava on



II

jossa substituentteilla  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17a}$ ,  $R^{21}$  ja pilkkuviivalla merkityllä 1,2-sidoksella on edellä mainittu merkitys, lohkaistaan bromivetyä ja haluttaessa alkanoyylioksiryhmä saippuoidaan, 17a- ja/tai 21-asemassa oleva hydroksiryhmä esteröidään, 11-hydroksiryhmä hapeutetaan, ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi.

Bromivedyn lohkaus kaavan II mukaisista yhdisteistä suoritetaan olosuhteissa, joita tavallisesti steroidikemiassa käytetään bromivedyn lohkaistamiseksi bromihydrineistä tai  $\alpha$ -bromiketoneista.

Siten bromivedyn lohkaiseminen voidaan suorittaa esimerkiksi niin, että kaavan II mukaisia yhdisteitä lämmitetään edullisesti palautusjäähdyttämällä tertiäärisessä amiinissa, kuten pyridiinissä, lutidiinissa tai erityisesti kollidiinissa. Eräänä muuna menetelmänä bromivedyn lohkaisemiseksi on esimerkiksi kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio litiumsuolojen ja/tai kalsiumkarbonaatin kanssa dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa.

Valinnaisena toimenpiteenä tämän jälkeen tapahtuva kaavan I mukaisten 11 $\beta$ -hydroksi-D-homosteroidien hapettaminen vastaaviksi 11-ketoneiksi tapahtuu tunnetuin työmenetelmin, esimerkiksi kromihapon, N-bromisukkiini-imidin tai N-bromiasetamidin avulla.

Haluttaessa seuraava 17a- ja/tai 21-asyylioksidähteen saippuointi tapahtuu tunnetuin työmenetelmin. Esimerkkinä mainittakoon esterin saippuointi vedessä tai vesipitoisissa alkoholeissa happamien katalyyttien, kuten suolahapon, rikkihapon, p-tolueenisulfonihapon tai emäksisten katalyyttien, kuten kaliumvetykarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin läsnäollessa.

Tämän jälkeen mahdollisesti suoritettava 17a- ja/tai 21-ase-massa olevien vapaiden hydroksiryhmien esteröintikin tapahtuu tunnettuja työmenetelmiä käyttäen. Siten esimerkiksi hydroksi-D-homosteroidit voidaan esteröidä asyyliklorideilla tai asyylianhydrideillä happojen, kuten esim. kloorivetyhapon, p-tolueenisulfonihapon, trifluorietikkahapon läsnäollessa tai emästen, kuten kaliumkarbonaatin, pyridiinin, kollidiinin tai p-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa. Toisaalta hydroksiyhdisteet voidaan esteröidä karbonihappojen kanssa trifluorietikkahappoanhydridin läsnäollessa.

Kaavan I mukaisista 21-hydroksiyhdisteistä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla 21-monorikkihappoestereitä, esimerkiksi antamalla 21-hydroksiyhdisteiden reagoida rikkiatrioksidin kanssa pyridiinissä. Haluttaessa saadut rikkihappoesterit voidaan muuttaa alkaliemäksillä käsitellen alkalisuolaksi.

Kaavan I mukaisista 21-hydroksiyhdisteistä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla fosforihappoestereitä antamalla esimerkiksi 21-hydroksiyhdisteiden reagoida fosforihalogenidien, lähinnä pyrofosforyylikloridin kanssa, ja hydrolysoimalla sen jälkeen. Haluttaessa saadut fosforihappoesterit voidaan muuttaa alkalien kanssa

käsittämällä alkalimetallisuoloiksi.

Haluttaessa seuraava kaavan I mukaisen D-homosteroidin 1,2-dihydraus voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, esim. mikrobiologista tietä tai dehydrausaineiden, kuten jodipentoksidin, perjodihapon tai seleenidioksidin, 2,3-dikloori-5,6-disyaanibentsokinonin, kloraniilin tai lyijytetra-asetatin avulla. 1,2-dihydraukseen soveltuvia mikro-organismeja ovat esimerkiksi bakteerit, erityisesti *Arthrobacter*-suvun bakteerit, esim. *A. simplex*; *Bacillus*-bakteerit, esim. *B. lentus* ja *B. sphaericus*; *Pseudomonas*-bakteerit, esim. *P. aeruginosa*; *Flavobacterium*-bakteerit, esim. *F. flavescens*; *Lactobacillus*-bakteerit, esim. *L. brevis* ja *Nocardia*-bakteerit, esim. *N. opaca*.

Lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa samalla tavalla kuin tunnettuja yhdisteitäkin valmistetaan.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on samanlainen hormonaalinen vaikutus, ja ne ovat erinomaisia erityisesti sen vuoksi, että niillä on paikallisesti käytettäessä selvä tulehduksia ehkäisevä vaikutus. Seuraavaan taulukkoon on koottu kahdella yhdisteellä standardikokeissa saadut tulokset, jotka ovat todisteina yhdisteluokan vaikutustehosta. Suoritettuja kokeita voidaan kuvata seuraavasti:

#### 1. Verisuonien supistumiskoe

Kokeessa osoitettiin tulehdusta estävä vaikutus koetta varten vereväksi tehdyllä iholla (Brit. J. Derm. 69, 11 (1957)). Tällöin arvioidaan visuaalisesti verisuonien supistumisaste ajan funktiona (neljän ja kahdeksan tunnin kuluttua). Vereväksi tehdyn, käsittelemättömän ihon väriarvo ilmoitetaan luvulla 100. Yhdisteiden aplikointikonsentraatiot olivat 0,001 % ja 0,00001 %.

#### 2. Huoparae-koe

Nuketettujen naarasrottien (90-110 g) ihon alle istutettiin kaksi huoparaetta (lapaluualueelle). Kokeiltavia aineita annettiin suun kautta neljänä peräkkäisenä päivänä, istutuspäivä mukaan luetuna. Viidentenä päivänä eläimet tapettiin. Tuloksena ilmoitettiin ED<sub>40</sub>-arvo, so. annos, joka ehkäisi 40-%:isesti granulooman painon kohoamista.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käytökelpoisia suoloja voidaan käyttää tulehdusten hoitamiseen.

| Koe  | Verisuonien supistuminen |           | Huoparae<br>ED <sub>40</sub> (mg/kg) |
|--|--------------------------|-----------|--------------------------------------|
|  | 4 t/8 t                  |           |                                      |
|  | Konsentraatio            |           |                                      |
|  | 0,001 %                  | 0,00001 % |                                      |
| 6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ -17 $\alpha$ -21-trihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dioni | 71/77                    | 55/61     | 0,2                                  |
| 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dioni                    | 62/69                    | 25/33     | 2,6                                  |

Esillä olevan keksinnön mukaisten edullisten ominaisuuksien osoittamiseksi kahta kaavan I mukaista yhdistettä, 17 $\alpha$ ,21-dibutyryylioksi-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia (A) ja 17 $\alpha$ -butyryylioksi-21-kloori-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia (B) verrattiin suomalaisesta patenttihakemuksesta 772 921 tunnettuun yhdisteeseen, 21-kloori-11 $\beta$ -hydroksi-17 $\alpha$ -propionyylioksi-pregna-1,4,8-trien-3,20-dioniin (X) käyttäen verisuonien supistamiskoetta, huoparaekoetta ja adjuvanttiturvotuskoetta.

Adjuvanttiturvotuskokeessa käytettiin naaraspuolisia Lewis-rottia, jotka painoivat 130-150 g. Rotan oikeaan takajalkaan ihon alle istutettiin Mycobacterium butyricum-näyte (0,5 mg M. butyricumia 10,1 ml nestemäistä parafiinia), jolloin turvotus saatiin aikaan. Juuri tätä ennen koe-eläimille oli annettu tutkittavia D-homosteroidiyhdisteitä (suspendoituna liuokseen, joka sisälsi 0,5 % tragakanttia ja 0,9 % natriumkloridia), ja sama homosteroidikäsittely toistettiin 24 tunnin kuluttua siitä, kun M. butyricum oli annettu. Jalan halkaisija mitattiin ennen kokeen alkua ja 48 tunnin kuluttua siitä, kun M. butyricum oli annettu. ED<sub>50</sub>-arvo (tarkoittaa annosta, joka vähentää turvotusta 50-prosenttisesti) määritettiin graafisesti.

Koetulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

| Yhdiste | Verisuonien<br>supistuskoe<br>4 h/8 h | Huoparaekoe<br>ED <sub>40</sub> (mg/kg) | Adjuvantti-<br>turvotuskoe<br>(ED <sub>50</sub> (mg/kg)) | Paikallisen ja<br>systeemisen aktii-<br>visuuden suhde |
|---------|---------------------------------------|---|--|--|
| A       | 30/30                                 | 11,7                                    | 9,3  | 1,43   |
| B       | 35/35                                 | 13                                      |  | 2,69   |
| X       | 47/45                                 |   | 2,0  | 23   |

Verisuonien supistuskokeesta saatujen väriarvojen ollessa korkeita tutkittavalla yhdisteellä on korkea paikallinen aktiivisuus. Huoparaekokeesta ja adjuvanttiturvotuskokeesta saatujen  $ED_{40}$ - ja  $ED_{50}$ -arvojen ollessa matalia tutkittavalla yhdisteellä on puolestaan korkea systeeminen aktiivisuus.

Sellaisilla yhdisteillä, joilla on huomattava paikallinen aktiivisuus, kuten esim. esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä, korkea systeeminen aktiivisuus ei ole toivottava. Tässä suhteessa (paikallinen aktiivisuuden suhde systeemiseen aktiivisuuteen) kaavan I mukaiset D-homosteroidit ovat huomattavasti edullisempia kuin tunnetut steroidit, esim. suomalaisesta patenttihakemuksesta 772 921 tunnetut steroidit.

Seuraavissa esimerkeissä lämpötilat on ilmoitettu Celsiusasteina.

#### Esimerkki 1

2 g 21-asetoksi-9-bromi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionia kiehutettiin 35 minuuttia argonin suojaamana 10 ml:ssa kollidiinia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin metyleenikloridilla. Metyleenikloridiliuos pestiin jääkylmällä laimealla suolahapolla, natriumvetykarbonaattiliuoksella ja keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Kromatografoitaessa jäännös silikageelillä, saatiin 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 229-231°,  $[\alpha]_D +9^\circ$  (c = 0,1 % metanolissa), UV:  $\epsilon_{241} = 14920$ .

Samalla tavalla valmistettiin:

9-bromi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 183-184°C,  $[\alpha]_D -68^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{240} = 14950$ ;

9-bromi-17a-butyryylioksi-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 17a-butyryylioksi-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 226°,  $[\alpha]_D -96^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa) UV:  $\epsilon_{242} = 15400$ ;

9-bromi-17a,21-bis(butyryylioksi)-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 17a,21-bis(butyryylioksi)-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 202-203°,  $[\alpha]_D -49^\circ$  (c = 0,1 % dioksaanissa) UV:  $\epsilon_{241} = 15700$ ;

9-bromi-17a,21-bis(butyryylioksi)-6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ -hydroksi-D-

homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 17a,21-bis(butyryylioksi)-6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 190-191 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D -30^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{241} = 16600$ ;

21-asetoksi-9-bromi-6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 21-asetoksi-6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 212-213 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D + 29^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{239} = 16070$ ;

21-asetoksi-9-bromi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 238-239 $^{\circ}$ , UV:  $\epsilon_{241} = 15600$ ;

21-asetoksi-9-bromi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-4-eeeni-3,20-dionista 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-4,8(9)-dien-3,20-dionia, sp. 178-188 $^{\circ}$  (haj.),  $[\alpha]_D + 167^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{239} = 15860$ ;

9-bromi-17a-butyryylioksi-21-kloori-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionista 17a-butyryylioksi-21-kloori-11 $\beta$ -hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 183,5-184 $^{\circ}$ , UV:  $\epsilon_{242} = 15500$ ,  $[\alpha]_D -61^{\circ}$  (dioksaanissa, c = 0,1 %)

#### Esimerkki 2

Seokseen, jossa oli 104 mg 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia 10 ml:ssa asetonia, lisättiin 0,09 ml Jones-reagenssia ja sekoitettiin 25 $^{\circ}$ C:ssa. 15 minuutin kuluttua laimennettiin metyleenikloridilla, pestiin vedellä ja laimealla keittosuolaliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Asetoni-heksaani-seoksesta saatiin kiteistä 21-asetoksi-17a-hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,11,20-trionia, jonka sulamispiste oli 211-215 $^{\circ}$ .

$[\alpha]_D = +356^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{241} = 20500$ .

#### Esimerkki 3

Seokseen, jossa oli 200 mg 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia 10 ml:ssa metanolia, lisättiin 80 mg kaliumkarbonaattia 1 ml:ssa vettä ja sekoitettiin 40 minuuttia argonin suojaamana. Sitten lisättiin 0,1 ml etikkahappoa ja metanoli haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös puhdistettiin ravistelemalla metyleenikloridissa ja vedessä. Metyleenikloridiliuoksen kuivauksen ja kuiviinhaihduttamisen ja asetoni-heksaani-seoksesta kiteyttämisen

jälkeen saatiin 11 $\beta$ ,17a-21-trihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, jonka sulamispiste oli 210-213 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D -29^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{240} = 12400$ .

Samalla tavalla valmistettiin:

21-asetoksi-6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionista 6 $\alpha$ -fluori-11 $\beta$ ,17a,21-trihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 157-159 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D +5^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{240} = 15920$ ;

21-asetoksi-17a-hydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,11,20-trionista 17a,21-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,11,20-trionia, sp. 207-209 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = +341^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{241} = 19700$ ;

21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionista 11 $\beta$ ,17a,21-trihydroksi-6 $\alpha$ -metyyli-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, sp. 199-200 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_{365} = +60^{\circ}$  (c = 0,1 % dioksaanissa), UV:  $\epsilon_{241} = 15000$ .

#### Esimerkki 4

375 mg 11 $\beta$ ,17a,21-trihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia ja 0,5 ml etikkahappoanhydridiä sekoitettiin 5 ml:ssa pyridiiniä 0 $^{\circ}$ :n lämpötilassa. Viiden tunnin kuluttua lisättiin 1 ml metanolia ja sekoitettiin vielä 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin metyleenikloridilla ja liuos pestiin jääkylmällä 2n suolahapolla, vedellä ja laimealla keittosuolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännös saatiin 21-asetoksi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,20-dionia, jonka sulamispiste oli 229-231 $^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D +9^{\circ}$  (c = 0,1 % metanolissa), UV:  $\epsilon_{241} = 14920$ .

#### Esimerkki 5

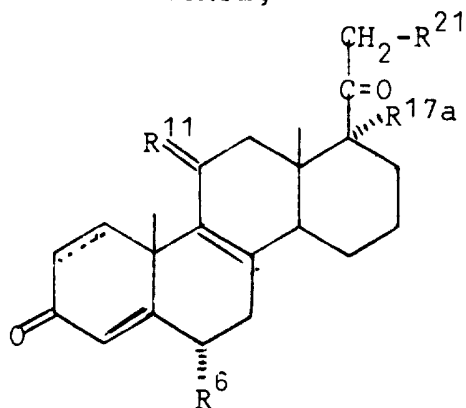
Seokseen, jossa oli 100 mg 17a,21-dihydroksi-D-homopregna-1,4,8-trien-3,11,20-trionia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin -30 $^{\circ}$ :ssa 0,1 ml pyrofosforyylikloridia ja sekoitettiin 1 1/2 tuntia -30 $^{\circ}$ :ssa. Kun tähän oli lisätty varovasti 5 ml vettä, seosta lämmitettiin vesihauteella viisi minuuttia. Sen jälkeen se kaadettiin noin 100 ml:aan etikkaesteriä ja pestiin kolme kertaa noin 10 ml:lla vettä. Etikkaesteriliuoksen kuiviin haihduttamisen jälkeen saatiin  $\Delta^8$ -D-homoprednison-21-fosfaattia amorfisena jauheena, sp. 159-165 $^{\circ}$  (etikkaesteri-eetteri-seoksesta), UV:  $\epsilon_{242} = 18000$ ,  $[\alpha]_D = +251^{\circ}$  (c = 0,1 % metanolissa).

Esimerkki 6

Liuokseen, joka sisälsi 225 mg  $\Delta^8$  -D-homoprednisoni-21-fosfaattia 5 ml:ssa metanolia, lisättiin 1 ml 1-n natrium-metylaatin metanoliliuosta. Suoritettiin saostus dietyleenieetterillä ja sakka suodatettiin, jolloin saatiin  $\Delta^8$  - D - homoprednisoni-21-fosfaatin dinatriumsuola,  $\epsilon_{242} = 18000$ .

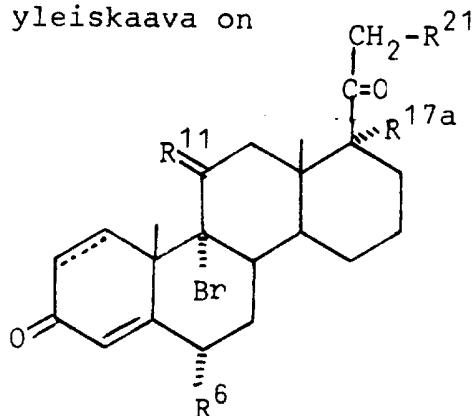
## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmakologisesti arvokkaiden kaavan I mukaisten D-homosteroidien valmistamiseksi,



I

jossa kaavassa  $R^6$  on vety, fluori tai metyyli;  
 $R^{11}$  on ( $\alpha$ H, $\beta$ OH) tai 0;  
 $R^{17a}$  on hydroksi tai alkanoyylioksi ja  
 $R^{21}$  on vety, kloori, hydroksi, alkanoyylioksi tai fosfaattitähde,  
 ja pilkkuviivalla merkitty 1,2-sidos on valinnainen,  
 ja niiden suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että  
 yhdisteestä, jonka yleiskaava on



II

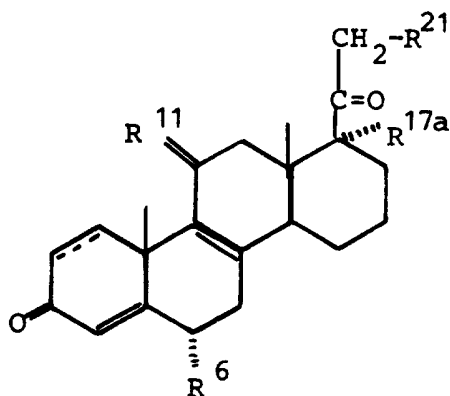
jossa substituentteilla  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17a}$ ,  $R^{21}$  ja pilkkuviivalla merkityllä 1,2-sidoksella on edellä mainittu merkitys, lohkaistaan bromivetyä ja haluttaessa alkanoyylioksi-ryhmä saippuoidaan, 17a- ja/tai 21-asetoksi-ryhmä esteröidään, 11-hydroksi-ryhmä hape-tetaan, ja/tai saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään kaavan II mukaista yhdistettä, jossa  $R^{11}$  on ( $\alpha$ H, $\beta$ OH),  $R^{21}$  on vety, hydroksi, alkanoyylioksi tai fosfaattitähde ja  $R^6$  on metyyli tai fluori.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään 21-asetoksi-9-bromi-11 $\beta$ ,17a-dihydroksi-D-homopregna-1,4-dien-3,20-dionia.

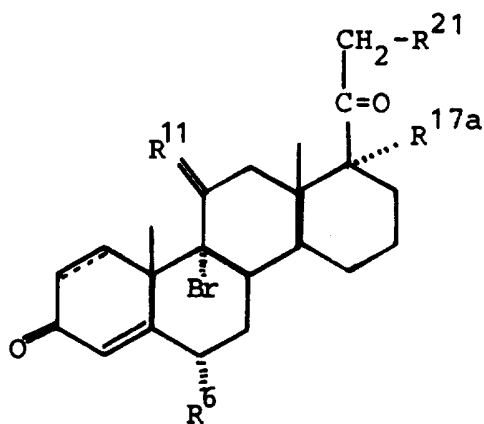
## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla D-homosteroider med formeln I



I

vari  $R^6$  är väte, fluor eller metyl;  $R^{11}$  är ( $\alpha$ H,  $\beta$ OH) eller O;  $R^{17a}$  är hydroxi eller alkanoyloxi och  $R^{21}$  är väte, klor hydroxi, alkanoyloxi eller en fosfatrest, och den streckade 1,2-bindningen är valfri, jämte salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man ur en förening med den allmänna formeln



II

vari substituenterna  $R^6$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{17a}$ ,  $R^{21}$  och den streckade 1,2-bindningen har ovannämnda betydelse, avspjälker bromväte och ifall önskvärt, förtvålar alkanoyloxigruppen, förestrar hydroxigruppen i 17a- och/eller 21-ställningen, oxiderar 11-hydroxigruppen, och/eller överför den erhållna föreningen med formeln I i ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som utgångsmaterial använder en förening med formeln II, vari  $R^{11}$  är ( $\alpha$ H,  $\beta$ OH),  $R^{21}$  är väte, hydroxi, alkanoyloxi eller en fosfatrest och  $R^6$  är metyl eller fluor.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder 21-acetoxi-9-brom-11 $\beta$ , 17a-dihydroxi-D-homopregna-1,4-dien-3-20-dion som utgångsmaterial.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 58 644 (C 07 J 7/00).