



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144068 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 615/75 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 J 5/00  
(22) Indleveringsdag 19. feb. 1975  
(24) Løbedag 19. feb. 1975  
(41) Alm. tilgængelig 28. aug. 1975  
(44) Fremlagt 30. nov. 1981  
(86) International ansøgning nr. -  
(86) International indleveringsdag -  
(85) Videreførelsesdag -  
(62) Stamansøgning nr. -  
(30) Prioritet 27. feb. 1974, 8928/74, GB 5. jul. 1974, 29984/74, GB  
25. jul. 1974, 32945/74, GB 19. nov. 1974, 49982/74, GB  
(71) Ansøger PIERREL S.P.A., I-20121 Milano, IT.  
  
(72) Opfinder Mario Riva, IT: Luciano Toscano, IT.  
  
(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-brom-6beta,9alpha-difluor-11beta,17alpha,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-monoestere eller -17alpha,21-diestere.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-monoestere eller -17 $\alpha$ ,21-diestere med den i kravindledningen angivne almene formel A, hvor Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> har de sammesteds angivne betydninger, eller farmaceutisk acceptable salte eller estere med C<sub>1-4</sub> alkoholer af sådanne af forbindelserne hvor Q<sup>1</sup> og/eller Q<sup>2</sup> er et polykarboxylsyreradikal. Disse har god antiinflammation.

DK 144068 B

torisk virkning.

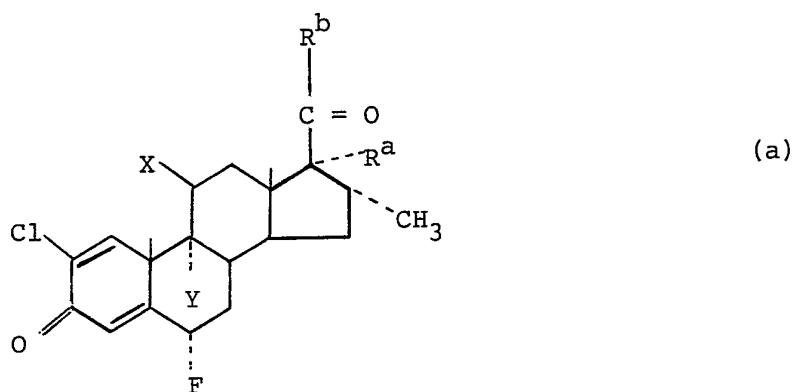
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkravets kendetegnende del anførte.

Der kendes mange steroider med antiinflammatorisk virkning ved lokal, overfladisk og/eller systemisk tilførsel, og nogle af dem har ganske tilfredsstillende antiinflammatorisk virkning. Uheldigvis har de alle tilbøjelighed til at give uønskede bivirkninger. Fx kan de forstyrre mineralbalancen hos den person der får dem, fx kan de nedsætte kalium- og/eller natriumbalancen, og de kan i ugunstig retning påvirke binyrefunktionen.

Anvendelse af disse forbindelser må derfor ske med betydelig forsigtighed.

Det er opfindelsens formål at tilvejebringe en analogifremgangsmåde til fremstilling af de forannævnte steroider med særdeles god antiinflammatorisk virkning, der tillige har meget små eller ingen bivirkninger.

Fra de danske fremlæggelsesskrifter nr. 129.835 og 133.109 kendes 2-klor-6 $\alpha$ -fluor-16 $\alpha$ -metylpregna-1,4-dien-3,20-dioner der under ét kan gengives ved den almene formel



hvor X betegner OH eller Cl, Y H, F eller Cl, R<sup>a</sup> en fri eller med en karboxylsyre forestret hydroxymetylgruppe og R<sup>b</sup> en fri eller med en karboxylsyre forestret hydroxygruppe eller en gruppe CH<sub>2</sub>R<sup>c</sup> hvor R<sup>c</sup> er en med en karboxylsyre, fosforsyre eller svovlsyre forestret eller med tetrahydropyranol eller -furanol forættet hydroxygruppe. Disse kendte forbindelser er lokalt virksomme antiinflammatoriske midler der ligesom de ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede forbindelser har ringe virkning på binyre,

thymus og legemsvægt. Det førstnævnte af de nævnte skrifter oplyser at ED<sub>20-30</sub> for lokal antiinflammatorisk virkning, bestemt ved granulomkugleprøven (inhibering af granulomer fremkaldt af implantation af et af et fremmedlegeme i form af en bomuldspellet) hos rotte er fra 0,003 til 0,01 mg pr. pellet. De mest effektive af de kendte forbindelser, bestemt ved denne prøve, er forbindelserne med formel (a), X = Y = Cl, R<sup>a</sup> = OH og R<sup>b</sup> henholdsvis CH<sub>2</sub>OCC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> og CH<sub>2</sub>OCC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, hvis ED<sub>20-30</sub> nemlig var henholdsvis 0,3-1 og 0,3-3 µg pr. pellet.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har under bevarelse af den ringe virkning på thymus, binyrer og legemsvægt endnu bedre virkning end forbindelserne med formel (a), som det nærmere skal vises ved en tabel

(tabel 2) over virkningen af en række af de omhandlede forbindelser. De afviger fra de kendte forbindelser i især tre henseender: de har ikke nogen 16α-metylgruppe, de har brom i stedet for klor i stilling 2 og de har fluoratomet i stilling 6 i β-konfiguration, mens de kendte forbindelser har det i α-konfiguration.

Af disse forskelle synes metylgruppen i stilling 16 at have ret ringe betydning for den antiinflammatoriske virkning, og udskiftningen af klor med brom i stilling 2 noget større, mens ændringen af 6-fluoratomet fra α- til β-konfiguration har væsentlig betydning. Dette fremgår af nedenstående tabel 1 med relevante sammenligninger heraf. Forbindelserne er identificeret ud fra formel (a), dog således at der altså er afvigelser i stilling 2, 6 og 16, identificeret i tabellen: forsøgene er udført ved granulomkugleprøven og tabel 1 angiver ED<sub>30</sub>, udtrykt i µg pr. pellet.

Tabel 1

X	Y	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	stilling			ED <sub>30</sub> , µg pr. pellet
				2	6	16	
OH	F	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	Br	β-F	H	0,01
OH	F	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	Cl	β-F	H	0,45
OH	F	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	Br	α-F	H	> 40
OH	F	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	Br	β-F	α-CH <sub>3</sub>	0,13
OH	F	OCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	Br	β-F	β-CH <sub>3</sub>	16,9

Værdierne af  $ED_{30}$  for antiinflammatorisk virkning hos rotte for en række af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser fremgår af tabel 2, idet  $Q^1$  og  $Q^2$  refererer til den i kravindledningen viste almene formel A; til sammenligning er sidst i tabellen anført velkendte antiinflammatoriske steroider. Samtlige afprøvede forbindelser med formel A var uvirksomme med hensyn til vægt af thymus og legemsvægt ved lokal behandling ved de højeste afprøvede værdier (40  $\mu\text{g}/\text{pellet}$ , i et enkelt tilfælde dog kun 8  $\mu\text{g}/\text{pellet}$ ).

Tabel 2

$Q^1$	$Q^2$	$ED_{30}$ , $\mu\text{g}/\text{pellet}$
$\text{COCH}_2\text{CH}_3$	H	0,44
$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	0,1
$\text{COC}(\text{CH}_3)_3$	H	0,10
$\text{COCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	1,14
$\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	H	3,71
$\text{COC}_6\text{H}_5$	H	0,08
$\text{COCH}_3$	$\text{COCH}_3$	0,01
$\text{COCH}_3$	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	0,15
Fluocinolonacetonid		1,02
Betametasonvalerat		15,7

Om fluocinolonacetonid bemærkes at dets  $ED_{30}$  efter lokal anvendelse med hensyn til nedgang i thymusvægt og legemsvægt er henholdsvis 5 og 10,2, hvilket viser at dette stof i modsætning til de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har væsentlige bivirkninger.

Særligt foretrukne acylgrupper  $Q^1$  og  $Q^2$  er sådanne afledt af eddikesyre, trimetyleddikesyre, propionsyre, valerianesyre, og en dikarboxylsyre, såsom ravsyre.

De omhandlede forbindelser er nyttige til behandling af mange forskellige slags inflammatoriske tilstande, fx til be-

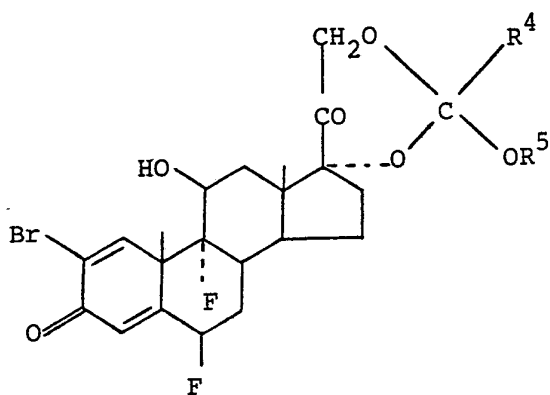
handling af inflammatoriske tilstande i huden, øjnene eller ørerne hos mennesker eller husdyr, såvel som til behandling af kontakt-dermatitis og andre allergiske reaktioner, og forbindelserne har også værdifulde antirheumatisme- og -arthritis-egenskaber.

Terapeutiske præparater af de omhandlede forbindelser indeholder en sådan sammen med en farmaceutisk acceptabel flydende eller fast bærer. Passende præparater er bl.a. piller, tabletter, kapsler, opløsninger, salt eller eliksir til oral anvendelse, flydende præparater af de typer der bruges til fremstilling af injicerbare præparater af naturlige og syntetiske kortikosteroidhormoner og topiske præparater, fx i form af salver, cremer og lotioner.

Præparaterne kan også indeholde samvirkende antibiotika, kindræbende midler og andre materialer der med fordel kan indgå i kombination med steroiderne.

Forestringsreaktionen a) udføres som nævnt med et syreanhydrid eller syreklorid, fortrinsvis ved en temperatur på 0-100°C og under tilbagesvaling. Et velegnet reaktionsmedium er pyridin. Forestring i stilling 17 kræver kraftigere reaktionsbetingelser end forestring i stilling 21, og ved anvendelse af et udgangsmateriale med formel B, hvor  $Q^2$  betyder H, dvs. forbindelsen halopredon, sker der derfor kun forestring i stilling 21 og vindes altså en monoester. Forestring af en forbindelse B, hvor  $Q^2$  er en acylgruppe som anført, kan ske med et syreanhydrid eller syreklorid, hvor syreresten er identisk med eller forskellig fra syreresten  $Q^2$ .

Halopredon, altså forbindelsen B hvor  $Q^2$  betyder H, til anvendelse som udgangsmateriale kan fx fremstilles ved hydrolyse af en tilsvarende 17 $\alpha$ ,21-diester, hvor hydroxygrupperne i stilling 17 $\alpha$  og 21 er forestret med acylgrupper, der kan være andre acylgrupper end acylgrupperne i  $Q^1$  og  $Q^2$ , fx med metanolisk kaliumhydroxyd. Diesteren kan fremstilles som anført nedenfor under reaktion b). Et udgangsmateriale, hvor  $Q^2$  er en acylgruppe som anført, kan fremstilles ved hydrolyse af en cyklisk alkylortoester med den almene formel D

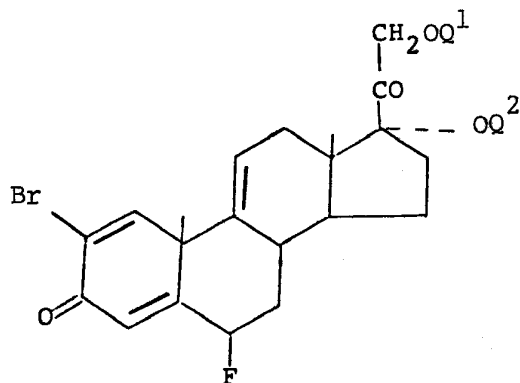


D

hvor R<sup>4</sup> er en aryl-, aralkyl- eller alkylgruppe med højst 7 kulstofatomer og sammen med det kulstofatom, hvortil den er bundet, svarer til acylgruppen Q<sup>2</sup>, og R<sup>5</sup> er en alkylgruppe med højst 6 kulstofatomer, med en mineralsk eller organisk syre; den cykliske alkylortoester D kan fremstilles ved omsætning af halopredon med en alkylortoester med den almene formel R<sup>4</sup>-C-(OR<sup>5</sup>)<sub>3</sub>, hvor R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> har de angivne betydninger.

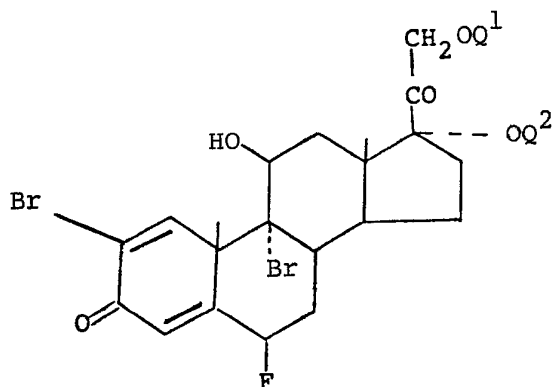
Ved reaktion b), hvor man omsætter 9,11-oxidoforbindelsen (9,11-epoxydet) C med HF, kan dette udvikles in situ, men indføres fortrinsvis i vandig opløsning. Steroidet opløses først i et organisk opløsningsmiddel som fx tetrahydrofuran eller metylenklorid. Fluoreringsreaktionen kan gennemføres ved stuetemperatur, men udføres fortrinsvis ved lavere temperaturer, fx mellem 0 og -80°C og under kontinuerlig omrøring. Når reaktionen er fuldført udhældes blandingen i vand og neutraliseres med tynd base såsom tyndt natrium- eller kaliumhydroxyd, eller med bikarbonat såsom natriumbikarbonat eller kaliumbikarbonat. Reaktionsblandingen ekstraheres derefter på den sædvanlige måde, fx med metylenklorid, og den resulterende forbindelse udvindes i rensset form ved omkrystallisation eller kromatografering.

Den som udgangsmateriale anvendte 9,11-epoxyforbindelse C kan fremstilles ved at man omsætter en 2-brom-6β-fluor-17,21-dihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diester med den almene formel E



E

hvor Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> begge er karboxyliske acylgrupper som anført, med hydrogenbromid til dannelselse af en 2,9-dibrom-6β-fluor-11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diester med formelen F



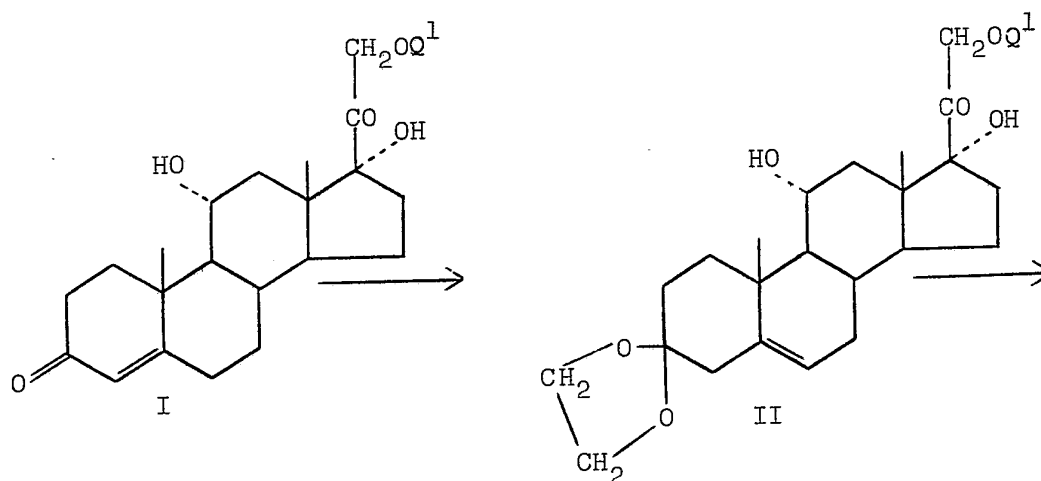
F

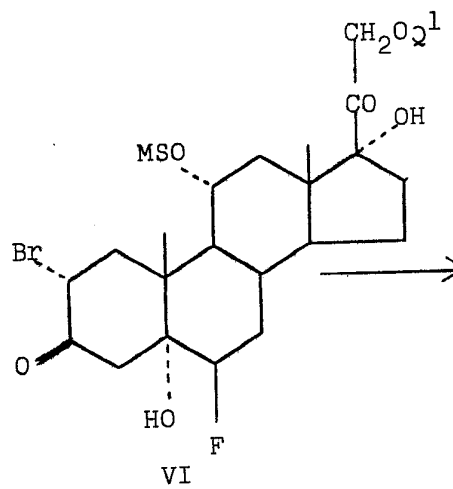
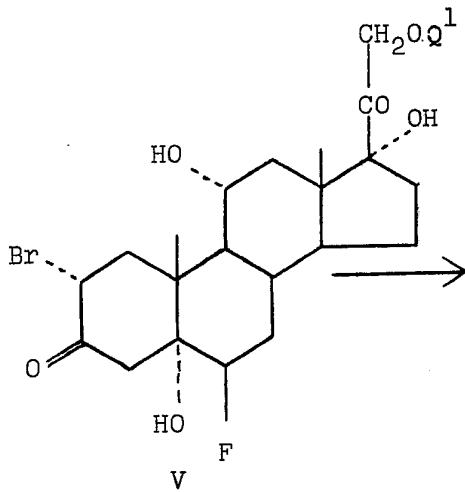
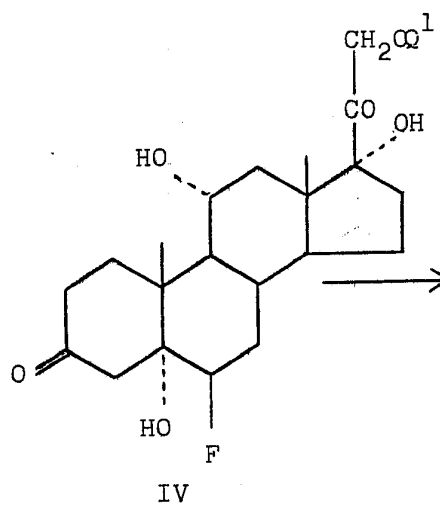
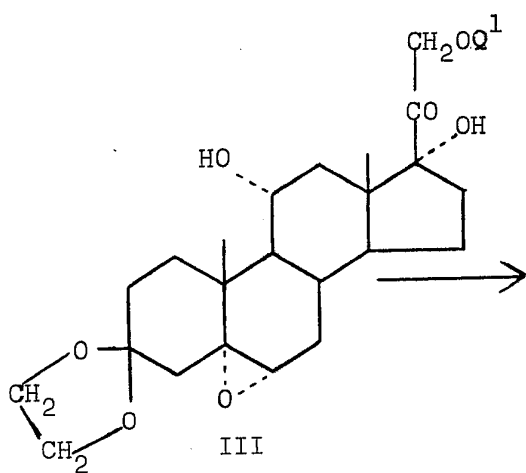
hvor Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> begge er karboxyliske acylgrupper som anført, hvorefter forbindelsen F ved omsætning med en alkalikarbonatopløsning omdannes til 9,11-epoxydet C.

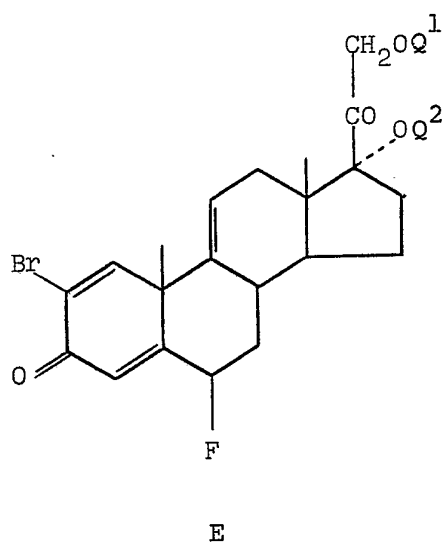
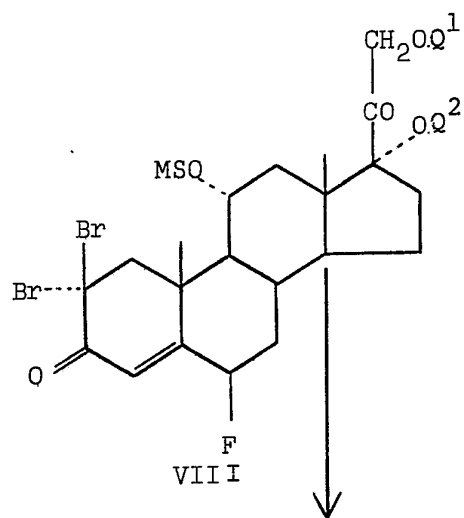
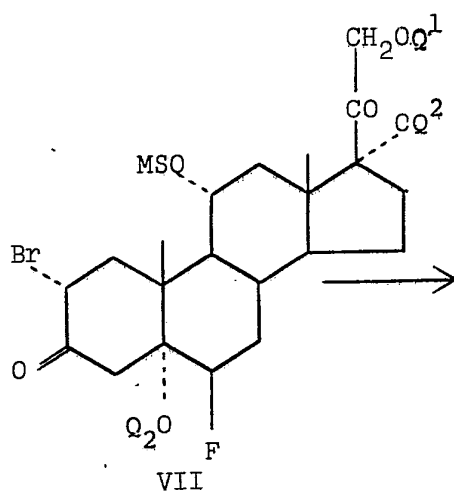
Forbindelsen E kan fremstilles i henhold til nedenstående reaktionsskema, hvor Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> stedse har de angivne betydninger, ud fra den kendte forbindelse 11α,17α,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion-21-acetat (I; Q<sup>1</sup>=acetyl) eller en anden tilsvarende ester. Den ketaliseres, fortrinsvis med ætylenglykol i nærværelse af p-toluensulfonsyre eller pyridin-HCl; ved ketaliseringen vander dobbeltbindingen fra stilling 4,5 til 5,6, og denne dobbeltbinding (forbindelse II) epoxyderes på kendt måde til en blanding af 5,6-epoxyder;

blandingen kan adskilles ved krystallisation og som udgangsmateriale for næste trin anvendes  $\alpha$ -epoxydet III, idet epoxyringen åbnes med hydrogenfluorid, hvorved der vindes en  $6\beta$ -fluor- $5\alpha$ ,  $11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregna- $3,20$ -dion- $21$ -ester IV. Pufret bromering af denne fører til den tilsvarende  $2\alpha$ -bromforbindelse V, der ved tilsætning af metansulfonylchlorid giver den tilsvarende  $11$ -mesylatforbindelse VI. Behandling af denne med et syreanhydrid svarende til den ønskede syrerest  $Q^2$  og perklorsyre fører til dannelse af  $11$ -mesylat- $5,17,21$ -triacylatet VII, der derefter ved bromering i eddikesyre indeholdende kalium- eller natriumacetat som base omdannes til  $2,2$ -dibrom- $6\beta$ -fluor- $11\alpha,17\alpha,21$ -trihydroxypregn- $4$ -en- $3,20$ -dion- $11$ -mesylat- $17,21$ -diesteren VIII, der derpå dehydrobromeres, fx med litiumklorid eller -bromid i varmt dimetylformamid, til trienen E.

#### Reaktionsskema







## Eksempel 1

=====

100 ml 70% vandig opløsning af fluorbrintesyre afkøledes til  $-10^{\circ}\text{C}$  i en polyætylenkolbe forsynet med elektromagnetisk omrører. Under omrøringen tilsattes der 10 g 2-brom-6 $\beta$ -fluor-17 $\alpha$ ,21-dihydroxy-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxidopregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetat ( $\text{C}; \text{C}^1=\text{C}^2=\text{COCH}_3$ ) i løbet af 15 min. Efter en halv time bragte man det faste stof i reaktionsblandingen til udfældning i vand og ammoniak. Det faste stof opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes til konstant vægt hvorved der vandtes ca. 9,5 g 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetat.

Krystallisation fra benzen gav 7 g rent produkt, homogent ved tlc på silikagel (6:3:2  $\text{CHCl}_3$ /acetone/cyklohexan). Smeltepunkt  $290-292^{\circ}\text{C}$  (sønderdeling).

$\alpha_{\text{D}} = -36^{\circ}$  ( $c=1,0$  i kloroform)

$\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon = 12.500$ ).

Ir-spektrum (KBr) 3520, 1758, 1733, 1705, 1680, 1650, 1610, 1235  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR (dimetyl- $\text{d}_6$  sulfoxyd-TMS), Hz ved 60 MHz 471 (s, 1, C-1 H) 393,389 (d, 1, C-4H), 350, 300 (doublet af tripletter, 1, C-6H), 341,355 (d, 1, C-11 OH), 289 (s, 2,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 270-240 (m, 1, C-11H), 127 (s, 3, OAc), 122 (s, 3, OAc) 99,96 (d, 3, 19  $\text{CH}_3$  spaltet af 6 $\beta$ F), 56 (s, 3, 18  $\text{CH}_3$ ).

M.S. (70 e.v., ionkildetemperatur  $210^{\circ}\text{C}$ , direkte prøveindførelse) ioner ved m/e 558/560 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_7$ ), 540/542, 538/540, 518/520, 498/500, 483/485, 478/480, 458/460, 397/399, 377/379, 359/361, 357/359, 339/341, 317/319, 315/317, 299/301, 278, 217/219, 212/214, 199/201, 165, 147, 139, 121, 109, 101, 91, 79, 73 (base top) 69, 60, 55.

Beregnet for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_7$ : C 53,67, H 5,22, F 6,79, Br 14,28

Fundet: C 53,27, H 5,22, F 6,80, Br 14,32%.

### Eksempel 2

=====

5 g 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (halopredon) opløstes i 50 ml pyridin indeholdende 25 ml propionsyreanhydrid og holdtes på stuetemperatur i 12 timer. Tilsætning af isvand gav et produkt som ekstraheredes med kloroform. Kloroformopløsningen vaskedes med vand, 2N HCl, 5% natriumbikarbonatopløsning og vand. Efter tørring over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum krystalliseredes remanensen fra acetone/hexan og gav 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionat med smp. 180-183°C (sønderdeling)

$\alpha_D = +22^\circ$  (c = 1,0 i kloroform)

$\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon = 10.900$ ).

IR-spektrum (CHCl<sub>3</sub>) 3610, 3500 (bred), 1740, 1728, 1672, 1645, 1605, 1220 cm<sup>-1</sup>.

Beregnet for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 54,25, H 5,50, Br 15,04, F 7,15.

Fundet: C 54,09, H 5,60, Br 14,92, F 7,05%.

### Eksempel 3

På samme måde som i eksempel 2 omsattes halopredon til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerat ved omsætning med valerianesyreanhydrid.

Smeltepunkt 155-157°C (sønderdeling)

$\alpha_D = +27^\circ$  (c = 1,0 i kloroform)

$\lambda_{\text{max}}$  (metanol) 246 m $\mu$  ( $\epsilon = 11.600$ ).

IR-spektrum (KBr) 3500 (bred), 1740, 1720, 1670, 1640, 1600, 1230 (bred) cm<sup>-1</sup>.

Beregnet for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 55,82, H 5,94, Br 14,28, F 6,79

Fundet: C 55,70, H 5,91, Br 14,35, F 6,87%.

Eksempel 4

På samme måde som i eksempel 2 omdannedes halopredon til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalat ved omsætning med pivalinsyreanhydrid.

Smeltepunkt 224-226°C (sønderdeling)

$\alpha_D^{20} = +22^\circ$  (c = 1,0 i kloroform).  $\lambda_{\max}$  (metanol) 245-246  $\mu$   
( $\epsilon = 10.900$ )

IR-spektrum (KBr) 3470 (bred), 1740, 1730, 1665, 1640, 1600, 1220  $\text{cm}^{-1}$

Beregnet for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrF}_2\text{O}_6$ : C 55,82, H 5,94, Br 14,28, F 6,79  
Fundet: C 55,75, H 5,88, Br 14,07, F 6,65%

Eksempel 5

3 g halopredon opløstes i 30 ml pyridin indeholdende 1 ml t-butyleddikesyreklorid og holdtes på stuetemperatur i 16 timer. Tilsætning af isvand gav et produkt der ekstraheredes med kloroform. Kloroformopløsningen vaskedes med 5% natriumbikarbonatopløsning og vand. Efter tørring ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) og fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum krystalliseredes remanensen fra acetone-hexan og gav 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-t-butylacetat.

Smeltepunkt 198-200°C (sønderdeling)

$\alpha_D^{20} = +25^\circ$  (c=1,0 i kloroform)  
 $\lambda_{\max}$  (metanol) 245-246  $\mu$  ( $\epsilon = 10.900$ ).

IR-spektrum (KBr) 3490 (bred), 1735 (bred), 1670, 1640, 1600, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

Beregnet for  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrF}_2\text{O}_6$ : C 56,55, H 6,15, Br 13,93, F 6,62.  
Fundet: C 56,71, H 6,02, Br 13,85, F 6,75%.

Eksempel 6

På samme måde som i eksempel 5 omdannedes halopredon til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-enantat ved omsætning med enantinsyreklorid.

Smeltepunkt 173-175°C (sønderdeling)

$\alpha_D = +28^\circ$  (c = 1,0 i kloroform)

$\lambda_{\max}$  (metanol) 245-246 m $\mu$  ( $\epsilon = 11.500$ )

IR-spektrum (KBr) 3500 (bred), 1735 (bred), 1670, 1640, 1600, 1230 (bred) cm $^{-1}$ .

Beregnet for: C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 57,24, H 6,35, Br 13,60, F 6,47

Fundet: C 57,31, H 6,30, Br 13,72, F 6,29%.

Eksempel 7

På samme måde som i eksempel 2 omdannedes halopredon til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-benzoat ved omsætning med benzoesyreanhydrid.

Smeltepunkt 209-210°C (sønderdeling)

$\alpha_D = +93^\circ$  (c = 1,0 i kloroform),

$\lambda_{\max}$  (metanol) 233-234 m $\mu$  ( $\epsilon = 22.000$ )

IR-spektrum (KBr) 3600, 3420 (bred), 1725, 1710, 1670, 1640, 1600 cm $^{-1}$ .

Beregnet for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 58,04, H 5,04, Br 13,79, F 6,56

Fundet: C 58,21, H 4,93, Br 13,68, F 6,39%.

Eksempel 8

På samme måde som i eksempel 2 omdannedes 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerat til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerat-21-acetat ved omsætning med eddikesyreanhydrid. Produktet krystalli-

seredes fra acetone/hexan. Krystallerne udviste ved 125°C overgang fra den lavt smeltende form II til form I med smeltepunkt 173-175°C (sønderdeling).

$\alpha_D = -25^\circ$  (c = 1,0 i kloroform)

$\lambda_{\max}$  (metanol) 245-246 m $\mu$  ( $\epsilon=11.400$ )

IR-spektrum (KBr) 3500 (bred), 1735 (bred), 1672, 1645, 1605, 1230 (bred) cm $^{-1}$ .

Beregnet for: C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 55,91, H 5,86, Br 13,28, F 6,32

Fundet: C 56,03, H 5,91, Br 13,07, F 6,28%.

#### Eksempel 9

=====

På samme måde som i eksempel 2 omdannedes 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetat til 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetat-21-valerat ved

omsætning med valeriansyreanhydrid. Produktet krystalliseredes fra acetone/hexan.

Smeltepunkt 159-160°C (sønderdeling)

$\alpha_D = -37^\circ$  (c = 1,0 i kloroform)

$\lambda_{\max}$  (metanol) 246-247 m $\mu$  ( $\epsilon = 11.750$ )

IR-spektrum (KBr) 3660, 3520, 3380, 1730 (bred), 1675, 1640, 1600, 1240cm $^{-1}$ .

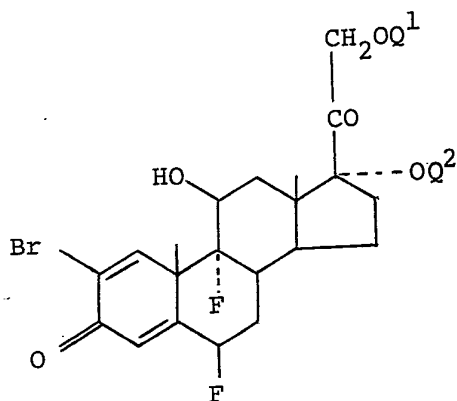
Beregnet for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrF<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C 55,91, H 5,86, Br 13,28, F 6,32

Fundet: C 56,07, H 5,73, Br 13,21, F 6,55%.

P a t e n t k r a v

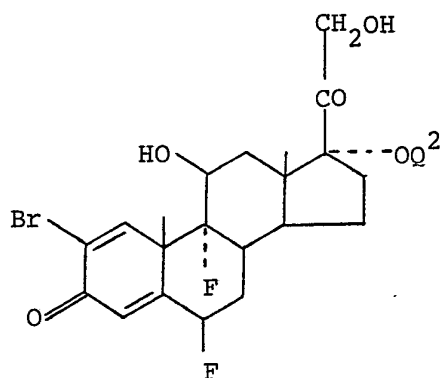
---

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-brom-6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -difluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-21-monoestere eller -17 $\alpha$ ,21-diestere med den almene formel



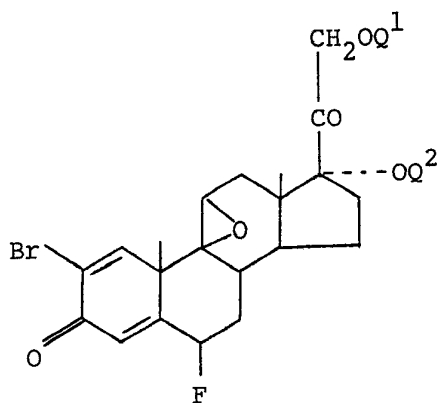
hvor  $Q^1$  betegner en karboxylisk acylgruppe og  $Q^2$  samme eller en anden karboxylisk acylgruppe eller et hydrogenatom, hvorhos tilstedeværende acylgrupper hver indeholder 2-8 og tilsammen mindst 3 kulstofatomer, eller farmaceutisk acceptable salte eller estere med  $C_{1-4}$  alkoholer af sådanne af forbindelserne, hvor  $Q^1$  og/eller  $Q^2$  er et polykarboxysyreradikal, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) forestrer en forbindelse med den almene formel



hvor  $Q^2$  har den ovenfor angivne betydning, med et syreklorid eller syreanhydrid af en karboxylsyre med 2-8 kulstofatomer i et organisk opløsningsmiddel, idet syrekloridet eller -anhydridet og gruppen  $Q^2$  tilsammen indeholder mindst 3 kulstofatomer, eller

b) til fremstilling af 17 $\alpha$ ,21 diestere med formel A, hvor både Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> er karboxyliske acylgrupper som anført, omsætter en 2-brom-6 $\beta$ -fluor-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -oxido-17 $\alpha$ ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion-diester med den almene formel



C

hvor Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> begge er karboxyliske acylgrupper som anført, med hydrogenfluorid, hvorpå man om ønsket omdanner en forbindelse hvor en eller begge af grupperne Q<sup>1</sup> og Q<sup>2</sup> er en polykarboxyl-syregruppe, til et salt eller en ester med en C<sub>1-4</sub> alkohol deraf.

Fremdragne publikationer:

Danske ans.nr. 5597/68 (pat.129835), 3503/69 (pat.128897),  
2858/74 (pat.133109).