



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 66395**

C (45) Patentimääritys: 10.10.1984  
Patent meddelat

(51) Kv.Kl./Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 J 71/00, 7/00

(21) Patentihakemus — Patentansökan	791124
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	05.04.79
(23) Alkuperäinen — Giltighetsdag	05.04.79
(41) Tallet julkaistiin — Brevet offentliggjordes	06.10.79
(44) Näytteenäytös ja kuulutus julkaistiin pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet	05.04.78
05.04.78, 23.03.79 Hollanti-Holland(NL) 7803655, 7803656, 7902333	

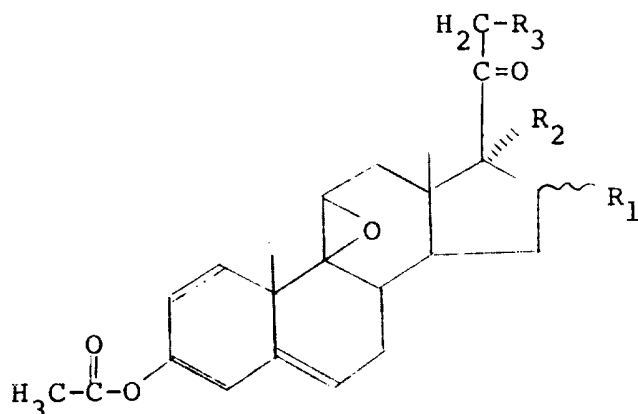
(71) Prochem Establishment, Balzers, Liechtenstein(LI)

(72) Peter MacDonald, Arese, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Kolster Ab

(54) 6 $\alpha$ -halogeeni-substituoitujen pregna-1,4-dien-3-onien ja pregn-4-eeni-3-onien valmistuksessa välituotteena käytettäviä 3-asetoksi-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -epoksipregna-1,3,5-trieenejä ja vastaavia 3,5-dieenejä ja menetelmä näiden välituotteiden valmistamiseksi - 3-acetoksi-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -epoksipregna-1,3,5-triener och motsvarande 3,5-diener användbara som mellanprodukt vid framställning av 6 $\alpha$ -halogen-substituerade pregna-1,4-dien-3-oner och pregn-4-en-3-oner och ett förfarande för framställning av dessa mellanprodukter

Keksinnön kohteena on 6 $\alpha$ -halogeeni-substituoitujen pregna-1,4-dieeni-3-onien ja pregn-4-eeni-3-onien valmistuksessa välituotteena käytettäviä 3-asetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksipregna-1,3,5-trieenejä ja vastaavia 3,5-dieenejä, joilla on yleinen kaava I

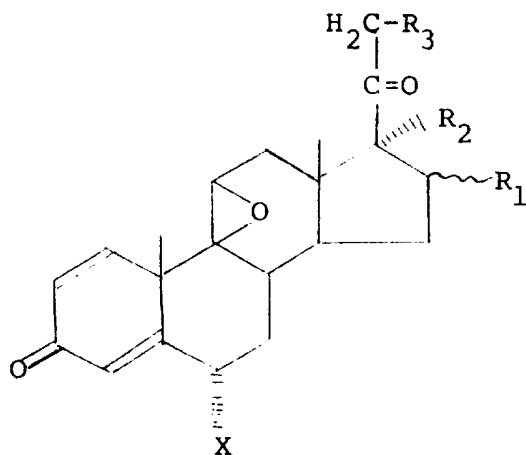


I

jossa 1,2-asemassa voi olla kaksoissidos,  $R_1$  on vety tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -asemassa oleva metyyliryhmä,  $R_2$  on vety tai hydroksi- tai aetoksiryhmä, tai  $R_1$  ja  $R_2$  muodostavat yhdessä 16,17-isopropylidee-nidioksisryhmän, ja  $R_3$  on 2-5 C-atomia sisältävä asyylioksisryhmä.

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta.

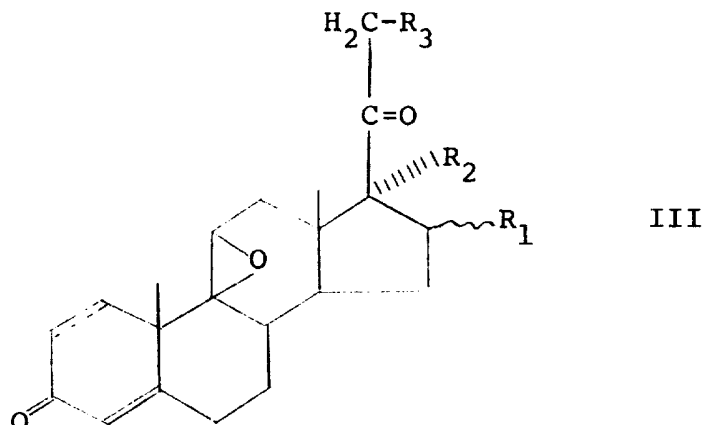
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita lähtöaineita valmistettaessa vastaavia  $6\alpha$ -halogeenisubstituoituja pregnadien-3-oneja ja pregn-4-en-3-oneja, joilla on yleinen kaava II



II

jossa X on halogeeni ja  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin edellä.

Keksinnön mukaisesti uusia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan saattamalla vastaavat  $\Delta^{1,4}$ -3-keto- tai  $\Delta^4$ -3-ketosteroidit, joilla on yleinen kaava III:



reagoimaan isopropenyyliasetaatin kanssa happokatalysaattorin, edullisesti vahvan happokatalysaattorin läsnäollessa. Reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, mutta suoritetaan yleensä ilman liuotinta. Edullinen katalysaattori on sulfonihappo, esim. p-tolueenisulfonihappo, tai sulfonihappohartsin, kuten Amberlite IR 120. Reaktio voidaan suorittaa lämpötiloissa huoneen lämpötilasta seoksen palautusjäähdytyslämpötilaan. Sopiva reaktiolämpötila on 80°C.

Yleisen kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esim. teoksessa "Steroid Reactions", C. Djerassi, 1963, kuvatulla tavalla.

On huomattava, että reaktio-olosuhteissa, joita käytetään enoliasetaatin muodostamiseksi, myös normaalisti muut vapaat hydroksyyli-ryhmät asetyloituvat. On kuitenkin havaittu, että käyttämällä lieviä olosuhteita (alhaista lämpötilaa, vähemmän katalysaattoria) 17-hydroksyyli-ryhmä saattaa jäädä muuttumattomaksi.

Keksinnön mukaisen reaktion kulku on yllättävää, sillä oli odotettavissa, että käytetyissä vahvasti happamissa olosuhteissa hapolle herkkä epoksirengas hajoaisi. Lisäksi tiedettiin, että riskonjugoiduilla dienoneilla, kuten  $\Delta^{1,4}$ -3-ketoneilla tapahtui happamissa asylointiolosuhteissa dienoni-fenoli-toisiintuminen (Merck Index, 9. painos, sivu ONR-24 ja R. Gardi ja A. Ercoli, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", toimittaneet Fried ja Edwards, vol. 1, sivu 394). Esimerkiksi Bailey et al. (J. Chem. Soc. 1961, 4535) ovat kuvanneet prednisoliasetaatin, prednisoloni-asetaaatin ja vastaavanlaisten yhdisteiden muuttumisen aromaatti-

siksi happamissa asetylointiolosuhteissa. Tässä artikkelissa asetylointiaineena käytettiin asetanihydriä p-tolueenisulfonihapon tai perkloorihapon läsnäollessa.

US-patenttijulkaisusta 3 047 596 on myös tunnettua, että yritykset enoliesterien valmistamiseksi  $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroideista eivät yleensä onnistu johtuen  $\Delta^{1,4}$ -3-pregnadien-3-onien dienonifenoli-toisiintumistaipumuksesta happamissa olosuhteissa, jollei niitä ole stabiloimassa  $9\alpha$ -halogeeniatomi. Näin ollen käytettäessä US-patenttijulkaisussa 3 047 596 kuvattuja olosuhteita sellaisen  $\Delta^{1,4}$ -3-keto- $9\beta, 11\beta$ -steroidien enoliasetyloinnissa, joissa ei ollut 9-halogeenia, oli odotettavissa aromaattisen renkaan muodostuminen.

Barton et al. (Chemical Communications, 1969, 1497 ja Nouveau Journal de Chimie 1 (4), 315 (1977)) ovat kuvanneet tiettyjen sellaisten  $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroidien enoliesterien (ei kuitenkaan enoliasetaattien) valmistuksen, vahvasti emäksisissä olosuhteissa, joissa ei ole  $9\beta, 11\beta$ -epoksiryhmää. Kun otetaan huomioon reaktiossa käytetyt emäkset (metallialkyylit), niin tätä menetelmää ei voida käyttää  $9\beta, 11\beta$ -epoksisteroideille eikä yleensä kortikosteroideille, jollei reaktioherkkää sivuketjua suojata 17,20;20,21-bismetyleenidioksi (BMD)-johdannaisena. Esillä olevassa keksinnössä kuvattuja reaktioolosuhteita on aikaisemmin käytetty tyydyttyneiden 3,17- ja 20-ketonien sekä sellaisten  $\Delta^4$ -3-ketonien enoliasetylointiin, joissa ei ole  $9\beta, 11\beta$ -epoksiryhmää (Fieser & Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley (1968), mutta niitä ei ole aikaisemmin käytetty  $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroideille.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat erityisesti sopivia vastaavien  $6\alpha$ -halogeenisubstituoitujen pregna-1,4-dien-3-onien ja pregn-4-en-3-onien valmistukseen. Tähän asti  $6\alpha$ -halogeenisubstituoituja  $\Delta^{1,4}$ -3-ketosteroideja on yleensä valmistettu  $\Delta^5$ -3-hydroksiyhdisteistä pitkällisillä ja kalliilla menetelmillä, joissa yleensä on käytettävä mikrobiologista menetelmää  $\Delta^1$ -ryhmän muodostamiseen. Aikaisemmin ei ole tunnettu mitään käytännöllistä menetelmää helposti saatavien  $\Delta^{1,4}$ -3-ketonien muuttamiseksi arvokkaiksi  $6\alpha$ -halogeenisubstituoiduiksi johdannaisiksi. Barton et al., Nouveau Journal de Chemie, vol. 1, no. 4, 315-321 (1977), ovat esittäneet, että  $\Delta^{1,3,5}$ -3-enolibentsoaatin halogenointi johtaa käytännöllisesti katsoen ainoastaan  $6\beta$ -johdannaisten muodostu-

miseen, jota ei voida muuttaa vastaavaksi  $6\alpha$ -epimeeriksi.  $\Delta^4$ -pregneenejä koskien tunnetaan menetelmä, jossa vastaavat enoli-asetaatit halogenoidaan, mutta tässä menetelmässä saadaan säännöllisesti pääasiassa  $6\beta$ -halogeenijohdannaisia, jotka on sitten seuraavassa vaiheessa epimerisoitava  $6\alpha$ -halogeenijohdannaisiksi (ks. esim. US-patenttijulkaisu 2 961 441; Chem. and Ind. 1959, 137 ja "Organic Reactions in Steroid Chemistry", toimittaneet Fried ja Edwards, vol. I, 1972, s. 475).

Yllättäen on keksitty, että 6-halogeenisubstituentti voidaan viedä 3-asetoksi- $\Delta^{1,3,5}$ -trieniin tai 3-asetoksi- $\Delta^{3,5}$ -dieeniin, jossa on  $9\beta$ ,  $11\beta$ -epoksiryhmä, siten, että saadaan ainoastaan vastaavaa  $6\alpha$ -substituoitua  $\Delta^{1,4}$ -dien-3-onia tai  $\Delta^4$ -en-3-onia. Keksinnön mukaisesti näitä yhdisteitä valmistetaan käsittelemällä kaavan I mukaista yhdistettä, jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin edellä, ja jossa voi olla 1,2-kaksoissidos, positiivisen halogeenin muodostavalla yhdisteellä.

Huomattakoon, että US-patenttijulkaisussa 3 047 596 on kuvattu sellaisten  $\Delta^{1,3,5}$ -enoliesterien klooraus ja bromaus, joissa ei ole  $9\beta$ ,  $11\beta$ -epoksiryhmää. Kuten Barton'in et al. artikkelissa, Nouveau Journal de Chemie, vol. I, no. 4, 315-321, on selvästi ilmoitettu ja seuraavissa vertailuesimerkeissä todettu, saadaan mainitussa reaktiossa aina pääasiassa ei-toivottuja  $6\beta$ -halogeenijohdannaisia.

Sopivia positiivisia halogeenia tuottavia reagensseja keksinnön mukaiseen halogenointiin ovat N-bromisukkinimidi, N-bromiasetamidi, 1,3-dibromi-5,5-dimetyylihydantoiini, bromi, N-kloorisukkinimidi, N-klooriasetamidi, 1,3-dikloori-5,5-dimetyylihydantoiini, kloori, perkloryylifluoridi, fluori, fluorioksitri-fluorimetaani.

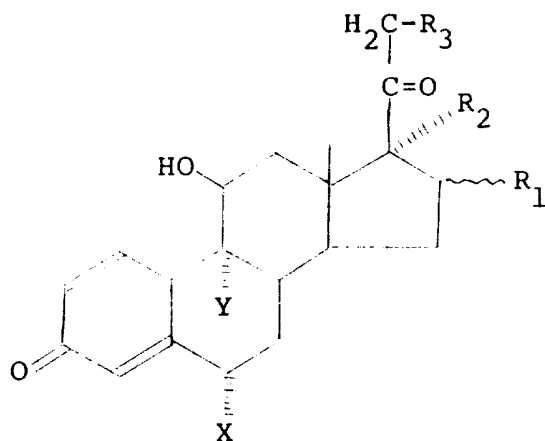
Reaktio-olosuhteet voidaan valita sellaisiksi, joita yleensä käytetään halogeenisubstituenttien liittämässä. Reaktio voidaan suorittaa esimerkiksi vesipitoisessa liuoksessa, joka sisältää veden kanssa sekoitettavaa orgaanista liuotinta, johon steroidi liukenee. Edullisesti käytetään mukana emästä. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat asetoni, dioksaani, etanoli, tetrahydrofuuraani jne. Sopivia emäksiä ovat pyridiini, trietyyliamiini ja kaliumasetatti. Reaktio voidaan halogenointiaineesta riippuen suorittaa lämpötilavälillä  $-80 - +30^\circ\text{C}$ .

Valmistettaessa  $6\alpha$ -klooriyhdisteitä kloorausaineena on edullisimmin kloori. Reaktio suoritetaan johtamalla kloorikaasua steroidin liuokseen 65-%:isessa dioksaanin vesiliuoksessa, joka mahdollisesti sisältää jonkin verran pyridiiniä, edullisesti  $-10 - 0^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Valmistettaessa  $6\alpha$ -fluoriyhdisteitä edullinen fluorausaine on perkloryylifluoridi. Tämä yhdiste lisätään reaktioseokseen kaasuna, edullisesti sitä johdetaan  $-10 - +20^{\circ}\text{C}$ :ssa steroidin etanoli-liuokseen, joka sisältää kaliumasetaattia.

On havaittu, että tietyissä olosuhteissa perkloryylifluoridin reaktiossa  $\Delta^{3,5}$ - ja  $\Delta^{1,3,5}$ -enoliasetaattien kanssa voidaan haluttujen  $6\alpha$ -fluoripregn-4-en-3-onien ja  $6\alpha$ -fluoripregna-1,4-dien-3-onien lisäksi saada vaihtelevia määriä vastaavia  $6\alpha$ -kloorianalogeja, jotka voidaan tavallisesti erottaa halutusta tuotteesta vain erittäin vaikeasti. Edullisissa reaktio-olosuhteissa ei kuitenkaan muodostu olennaisia määriä  $6\alpha$ -kloorisivutuotteita.

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan helposti tunnetuin menetelmin muuttaa terapeuttisesti arvokkaiksi kortikoste-roidiksi, esimerkiksi muuttamalla epoksiyhdiste  $9\alpha$ -halogeeni- $11\beta$ -hydroksiyhdisteeksi, jolla on kaava IV:



IV

jossa on Y halogeeni, ja X,  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin edellä, käyttäen esimerkiksi Fried'in ja Sabo'n, Journal of American Chemical Society, 75, 2273 (1953), kuvaamia reaktio-olosuhteita, tai teoksessa Steroids (L.F. Fieser ja M. Fieser) sivuilla 680-686 kuvattuja reaktio-olosuhteita. Esimerkiksi klorokortoloni-21-pivalaattia saadaan käsittelemällä  $9\beta$ ,  $11\beta$ -epoksi- $6\alpha$ -fluori-21-pivaloyylioksi- $16\alpha$ -metyylipregna-1,4-dienei-3,20-dionia

kloorivedyillä; fluokinonidia saadaan käsittelemällä  $9\beta,11\beta$ -epoksi- $6\alpha$ -fluori-21-asetoksi- $16\alpha,17$ -isopropylideenidioksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia fluorivedyillä. Hydrolysoimalla fluokinonidin tavanomaisella tavalla alkalilla saadaan fluokinoloniaasetonidia. Flumetasonipivalaattia voidaan saada käsittelemällä  $9\beta,11\beta$ -epoksi- $6\alpha$ -fluori-21-pivaloyylioksi-17-hydroksi- $16\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia fluorivedyillä. Myös muita tunnettuja yhdisteitä, kuten flumetasoni-17,21-diasetaattia, diflorasoni-17,21-diasetaattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluoripredisoloni-17-butyraatti-21-asettaattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluoriprednisoloni-17,21-dipropionaattia, difluorikortoloni-21-valerianaattia, flumetasonia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluoriprednisoloni-17-propionaatti-21-asettaattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluoriprednisoloni-17-propionaatti-21-isobutyraattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluori-21-desoksiprednisoloni-17-propionaattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluori-21-desoksiprednisoloni-17-butyraattia,  $6\alpha,9\alpha$ -difluori-21-desoksiprednisoloni-17-bentsoaattia, fluokinoloniastonidi-21-propionaattia ja muita 21-estereitä voidaan valmistaa käsittelemällä keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä fluorivedyillä ja mahdollisesti senjälkeen suorittamalla tavanomainen alkalihydrolyysi ja/tai esteröinti.

Muita tärkeitä kaavan IV mukaisia kortikosteroideja ovat sellaiset, joiden 9-asema on substituimaton (Y = vety); niitä voidaan valmistaa käsittelemällä keksinnön mukaisesti saatuja yhdisteitä halogeenivedyillä, edullisesti bromivedyillä, ja sitten dehalogenoimalla esimerkiksi siten kuin on kuvattu US-patenttijulkaisussa 3 894 063. Käsittelemällä esimerkiksi  $9\beta,11\beta$ -epoksi- $6\alpha$ -fluori-21-asetoksi- $16\alpha,17$ -isopropylideenidioksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia bromivedyillä ja senjälkeen käsittelemällä tributyyylitinahydridillä saadaan flunisolidiasetaattia. Vastaavalla käsittelyllä  $9\beta,11\beta$ -epoksi- $6\alpha$ -fluori-21-asetoksi- $16\alpha,17$ -isopropylideenidioksipregn-4-eeeni-3,20-dioksista saadaan flurandrenolidiasetaattia, josta voidaan saada flurandrenolidia tavanomaisella alkalisella hydrolyysillä.

Samankaltaisella hydrohalogenoinnilla ja sitä seuraavalla selektiivisellä dehalogenoinnilla, jota mahdollisesti seuraa tavanomainen alkalihydrolyysi ja/tai  $11\beta$ -hydroksiryhmän esteröinti ja/tai hapetus esimerkiksi Jones'in reagenssilla, voidaan saada muita tunnettuja yhdisteitä, kuten parametasoniasetaattia, flu-

nisolidia, fluokortoloni-21-heksanoaattia, fluprednisolonia tai 6 $\alpha$ -klooriprednisoni-21-asetaattia.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä.

#### Esimerkki 1

Sekoitettuun, 17,1 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-21-asetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia sisältävään suspensioon, joka steroidi oli valmistettu NL-hakemusjulkaisun 7 117 203 mukaisesti, lisättiin 85,5 ml isopropenyliasetaattia ja 2,56 g p-tolueenisulfonihappoa, ja seosta sekoitettiin kosteudelta suojattuna 80-85 $^{\circ}$ C:ssa 3,5 tuntia. Saatu liuos jäähdytettiin, neutraloitiin pyridiinillä (5 ml) ja haihdutettiin vaahdoksi (24,8 g), joka kiteytettiin vesipitoisesta dioksaanista, joka sisälsi hieman pyridiiniä. Suspensio sai seistä yön yli 5 $^{\circ}$ C:ssa, värittömät, rakeiset kiteet koottiin, pestiin metanoli-pyridiinillä (19:1) ja sitten eetterillä ja kuivattiin tyhjässä. Saanto 16,6 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-3,21-diasetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksipregna-1,3,5-trien-20-onia. 5 g:n näyte kiteytettiin kahdesti metanolista (0,5 % pyridiiniä), jolloin saatiin analyysinäyte, jonka tunnuksot olivat:

sp. 177 $^{\circ}$ C

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  316 nm ( $\epsilon = 3300$ )

$[\alpha]_{\text{D}} = -197^{\circ}$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\text{max}}$  : 1750, 1735, 1650, 1620, 1580, 1240-1200  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 2

10 sulfonihappohartsia (Amberlite I R120, Rohm and Haas Co.) dehydratoitiin atseotrooppisesti tislaamalla bentseenin kanssa. Kuiva hartsi suspendoitiin 50 ml:aan isopropenyliasetaattia, ja suspensioon lisättiin 10 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-21-asetoksi-17-hydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia, sitten seos jäähdytettiin ja suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin metanolista (0,5 % pyridiiniä), jolloin saatiin hyvällä saannolla 9,5 g 3,21-diasetoksi-17-hydroksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksipregna-1,3,5-trien-20-onia.

Sp. 194 $^{\circ}$ C,  $\lambda_{\text{max}}$  310 nm ( $\epsilon = 5500$ ).  $[\alpha]_{\text{D}} = -199^{\circ}$  (c = 1 %, kloroformi),  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3450, 1765, 1740, 1725, 1655, 1625, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

Samaa tuotetta saatiin, kun katalysaattorina käytettiin p-tolueenisulfonihappoa (0,5 g) ja reaktio suoritettiin 50 $^{\circ}$ C:ssa 10 minuutin ajan.



Esimerkki 3

Liuokseen, jossa oli 2 g p-tolueenisulfonihappoa 100 ml:ssa isopropenyyliaasettaattia, lisättiin 20 g  $9\beta,11\beta$ -epoksi-21-asetoksi-17-hydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia, ja seos sai seistä kosteudelta suojattuna 80-85°C:ssa 2,5 tuntia. Saatu liuos jäädytettiin, neutraloitiin pyridiinillä (3 ml) ja haihdutettiin suurtyhjössä, jolloin saatiin epäpuhdasta  $9\beta,11\beta$ -epoksi-3,17,21-triasetoksipregna-1,3,5-trien-20-onia kovana kumina (25 g), jota ei saatu kiteytymään ( $\lambda_{\max}$  301 nm,  $\epsilon = 5400$ ).

Esimerkki 4

Esimerkissä 3 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöaineena  $9\beta,11\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ -metyyli-21-asetoksi-17-hydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia saatiin 26 g  $9\beta,11\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ -metyyli-3,17,21-triasetoksipregna-1,3,5-trien-20-onia amorfisena kiinteänä aineena,  $\lambda_{\max}$  302 nm ( $\epsilon = 5500$ ).

Esimerkki 5

Esimerkissä 3 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöaineena  $9\beta,11\beta$ -epoksi-16 $\beta$ -metyyli-21-asetoksi-17-hydroksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia saatiin 25,5 g  $9\beta,11\beta$ -epoksi-16 $\beta$ -metyyli-3,17,21-triasetoksipregna-1,3,5-trien-20 onia amorfisena kiinteänä aineena,  $\lambda_{\max}$  301 nm ( $\epsilon = 5200$ ).

Esimerkki 6

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 10 g  $9\beta,11\beta$ -epoksi-21-pivaloyylioksi-17-hydroksi-16 $\alpha$ -metyyllipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia ja suorittamalla reaktio 50°C:ssa 30 minuutin kuluessa saatiin 8,5 g 3-asetoksi- $9\beta,11\beta$ -epoksi-21-pivaloyylioksi-17-hydroksi-16 $\alpha$ -metyyllipregna-1,3,5-trien-20-onia, sp. 108-120°C,  $\lambda_{\max}$ : 305 nm ( $\epsilon = 4700$ ).

Esimerkki 7

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 4 g  $9\beta,11\beta$ -epoksi-21-asetoksi-16 $\alpha$ -metyyllipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia saatiin 3,8 g kiteistä 3,21-diasetoksi- $9\beta,11\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,3,5-trien-20-onia.

$\lambda_{\max}$ : 306 nm ( $\epsilon = 5000$ ).

$\nu_{\max}$  (KBr): 1750, 1720, 1655, 1615, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkki 8 (vertailuesimerkki)

Seosta, jossa oli 26,0 g GB-patenttijulkaisun 1 375 770 mukaisesti valmistettu trianikisoloniasetonidi-11,21-diasetaattia,

10,4 g p-tolueenisulfonihappoa ja 130 ml isopropenyyliaasettaattia, keitettiin kosteudelta suojattuna 4 tuntia palautusjäähdyttämällä. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, jolloin muodostui kiteitä, 16 tunnin kuluttua kiteet suodatettiin, pestiin kylmällä metanolilla, joka sisälsi 0,5 % pyridiiniä, ja kuivattiin 40°C:ssa tyhjiössä. Saanto 21 g 9 $\alpha$ -fluori-3,11 $\beta$ ,21-triasetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropyliidenidioksipregna-1,3,5-trien-20-onia. Sp. 196°C,  $\lambda_{\max}$  305 nm ( $\xi = 6700$ ),  $[\alpha]_D = 136,5$  (c = 1, dioksaani),  $\nu_{\max}$ : 1760, 1750, 1725, 1630, 1235-1025 cm<sup>-1</sup>.

Tämän yhdisteen (15 g) liuos 200 ml:ssa dioksaania, 90 ml:ssa vettä ja 10 ml:ssa pyridiiniä jäähdytettiin -10°C:een ja liuosta käsiteltiin 4 g:lla perklooryylifluoridia 4 tunnin ajan. Liuoksen lämpötila säädettiin 0°C:een ja liuos pidettiin tässä lämpötilassa 4 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten jääkylmään liuokseen, jossa oli 15 g natriumbikarbonaattia 60 ml:ssa vettä, seosta sekoitettiin 2 tuntia 0-5°C:ssa, sakka koottiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Sakka kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 14 g seosta, joka sisälsi 10 % fluokinoloniasetonidi-11,21-diasetaattia (ks. GB-patenttijulkaisu 1 375 770) ja 90 % 6 $\beta$ -epimeeriä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat 6-halogenoidun lopputuotteen valmistusta:

#### Esimerkki 9

15 g esimerkin 3 mukaisesti valmistettua 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-3,17,21-triasetoksipregna-1,3,5-trien-20-onia liuotettiin 300 ml:aan absoluuttista etanolia, joka sisälsi 15 g kaliumasettaattia. Seokseen johdettiin hitaasti 3 tunnin aikana 0-5°C:ssa perklooryylifluoridivirta, jolloin 3 tunnissa absorboitui 4 g. Reaktioseos saatiin 5°C:ssa vielä 14 tuntia, sitten se kaadettiin suureen määrään vettä. Muodostunut sakka koottiin ja pestiin vedellä neutraaliksi. Tuote kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 14 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -fluori-1,4-pregnadieeni-17 $\alpha$ ,21-diasetoksi-3,20-dionia. Metanolista kiteytetyllä näytteellä oli seuraavat ominaisuudet: sp. 229°C, TLC: (Merck silikageeli F<sub>254</sub>/bentseeni/eetteri 1:1 R<sub>f</sub> = 0,55),

$\lambda_{\max}$  246 nm ( $\xi = 16500$ ),

$[\alpha]_D = +19^\circ$  (c = 1, dioksaani),

$\nu_{\max}$ : 1745, 1730, 1665, 1630, 1605, 1230 cm<sup>-1</sup>.

Esimerkki 10

Esimerkissä 9 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöainee-  
na 15 g esimerkissä 4 valmistettua  $9\beta,11\beta$ -epoksi-3,17,21-triase-  
toksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,3,5-trien-20-onia saatiin 13,5 g  $9\beta,11\beta$ -  
epoksi-6 $\alpha$ -fluori-17,21-diasetoksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-  
3,20-dionia.

Sp. 175°C

$\lambda_{\max}$ : 244 nm ( $\zeta = 16850$ )

$[\alpha]_D = 5^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1745, 1675, 1640, 1610.

Esimerkki 11

Esimerkissä 9 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöainee-  
na 15 g esimerkissä 5 valmistettua  $9\beta,11\beta$ -epoksi-3,17,21-triase-  
toksi-16 $\beta$ -metyylipregna-1,3,5-trien-20-onia saatiin 13,6 g  $9\beta,$   
11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -fluori-17,21-diasetoksi-16 $\beta$ -metyylipregna-1,4-  
dieeni-3,20-dionia. Uudelleenkiteytettynä eetteristä yhdisteellä  
oli seuraavat tunnusluvut:

Sp. 229°C (hajoaa)

$\lambda_{\max}$ : 244 nm ( $\zeta = 16800$ )

$[\alpha]_D = +10^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1755, 1730, 1665, 1630, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkki 12

Esimerkissä 1 valmistettua  $9\beta,11\beta$ -epoksi-3,21-diasetoksi-  
16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-pregna-1,3,5-trien-20-onia (15 g)  
käsiteltiin esimerkissä 9 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 13 g  
 $9\beta,11\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -fluori-21-asetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideeni-  
oksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia.

Sp. 235°C.

$\lambda_{\max}$ : 245 nm ( $\zeta = 15750$ )

$[\alpha]_D = +60^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1760, 1740, 1680, 1640, 1615, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkki 13

$9\beta,11\beta$ -epoksi-3,17,21-triasetoksi-pregna-3,5-dien-20-onia  
(17,5 g), joka oli valmistettu  $9\beta,11\beta$ -epoksi-21-asetoksi-17-hyd-  
rokksi-pregn-4-eeni-3,20-dionista käyttäen esimerkissä 1 kuvattuja  
asetylointiolosuhteita, liuotettiin dioksaanin (200 ml), veden  
(90 ml) ja pyridiinin (10 ml) seokseen -10°C:ssa. Kaikkiaan noin

4 g perkloryylifluoridia johdettiin 4 tunnin aikana samassa lämpötilassa reaktioseokseen. Reaktioseoksen jatkokäsittely tapahtui esimerkissä 9 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 16 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -fluori-17 $\alpha$ ,21-diasetoksi-4-pregneeni-3,20-dionia.

Sp. 225 $^{\circ}$ C (hajoaa)

$\lambda_{\max}$ : 234 nm ( $\epsilon$  = 14000)

$\nu_{\max}$ : 1745, 1730, 1680, 1630, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 14

Esimerkissä 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 14 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-21-asetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-preg-4-enei-3,20-dionia saatiin 15 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-3,21-diasetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-pregna-3,5-dien-20-onia, josta käsittelemällä perkloryylifluoridilla esimerkissä 9 kuvatulla tavalla saatiin 12 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -fluori-21-asetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-4-pregneenin-3,20-dionia.

Sp. 223 $^{\circ}$ C,

$\lambda_{\max}$  234 nm ( $\epsilon$  = 13600),

$\nu_{\max}$ : 1750, 1730, 1675, 1620, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 15

Esimerkissä 5 valmistettua 3,21-diasetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia (3 g) käsiteltiin perkloryylifluoridilla esimerkin 9 mukaisesti, jolloin saatiin 2 g 6 $\alpha$ -fluori, 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-21-asetoksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,4-dieeni-3,20-onia.

Sp. 154-162 $^{\circ}$ C;

$\lambda_{\max}$  247 nm ( $\epsilon$  = 15000)

$\nu_{\max}$  (KBr): 1750, 1725, 1665, 1630, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 16

3,21-diasetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-pregna-1,3,5-trien-20-onin (20 g, valmistettu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla) liuokseen 65 %:isessa vesipitoisessa dioksaanissa (400 ml), joka sisälsi pyridiiniä (20 ml) lisättiin 0 $^{\circ}$ C:ssa hitaasti klooria, kunnes ohutkerroskromatografisesti voitiin todeta, ettei lähtöainetta ollut jäljellä. Liuos kaadettiin hitaasti suureen määrään vettä, saostunut 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -kloori-21-asetoksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideenidioksi-pregna-1,4-dieeni-3,20-dioni koottiin, pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjiössä. Saanto 19,5 g. Eetteristä kiteytetyllä näytteellä oli seuraavat tunnuksat:

Sp. 211°C

$\lambda_{\max}$  245 nm ( $\epsilon = 16800$ )

$[\alpha]_D = 57,5^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1750, 1720, 1660, 1625, 1600, 1230  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkki 17

Esimerkissä 3 valmistettua 3,17,21-triasetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-pregna-1,3,5-trien-20-onia (20 g) käsiteltiin kloorikaasulla esimerkissä 16 kuvatulla tavalla. Saatiin 19,2 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -kloori-17,21-diasetoksipregna-1,4-dieeni-3,20-dionia, josta kiteytettynä metanolista saatiin 15 värittömiä kiteitä.

Sp. 255°C

$\lambda_{\max}$  246 nm ( $\epsilon = 16000$ )

$[\alpha]_D = 0^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1760, 1740, 1675, 1640, 1620, 1245  $\text{cm}^{-1}$ .

Esimerkki 18

Esimerkissä 4 valmistettua 3,17,21-triasetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-16 $\alpha$ -metyylipregna-1,3,5-trien-3-onia (15 g) käsiteltiin kloorikaasulla esimerkissä 16 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 13,5 g 9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksi-6 $\alpha$ -kloori-17,21-diasetoksi-16 $\alpha$ -metyyli-pregna-1,4-dieeni-3,20-dionia, joka kiteytettiin eetteristä.

Sp. 211°C (hajooa)

$\lambda_{\max}$  246 nm ( $\epsilon = 16100$ )

$[\alpha]_D = 7,5^\circ$  (c = 1, dioksaani)

$\nu_{\max}$ : 1750, 1740, 1675, 1640, 1620, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

Seuraava esimerkki kuvaa menetelmää, jolla keksinnön mukaiset tuotteet voidaan muuttaa 9 $\alpha$ -halogeenisubstituoiduiksi kortikoideiksi.

Esimerkki 19

Seokseen, joka sisälsi 20 g vedetöntä fluorivetyä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin -5°C:ssa 6 g esimerkissä 11 valmistettua 6 $\alpha$ -fluoriepoksidia, saatua liuosta pidettiin -5 - 0°C:ssa 20 tuntia, ja sitten se kaadettiin veteen ja neutraloitiin kaliumkarbonaatilla. Uuttamalla kloroformilla ja kiteyttämällä metanolista saatiin 4,6 g difluorasonidiasetaattia.

Samalla tavalla käsittelemällä esimerkeissä 9, 10, 12 ja 15 valmistettuja 6 $\alpha$ -fluoriepoksidgeja saatiin hyvällä saannolla vastaavasti 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoriprednisoloni-17,21-diasetaattia, fluometasodiasetaattia, fluokinonidia (fluokinoloniasetonidiasetaattia) ja difluorikortoloni-21-asettaattia.

Samalla tavalla käsittelemällä esimerkissä 15 valmistettua 6 $\alpha$ -fluoriepoksidia kloorivetyhapolla kloroformissa 0°C:ssa saatiin klokortoloni-21-asetaattia.

Seuraava esimerkki kuvaa menetelmää, jolla keksinnön mukaiset tuotteet voidaan muuttaa 9 $\alpha$ -substituimattomaksi kortikoideiksi.

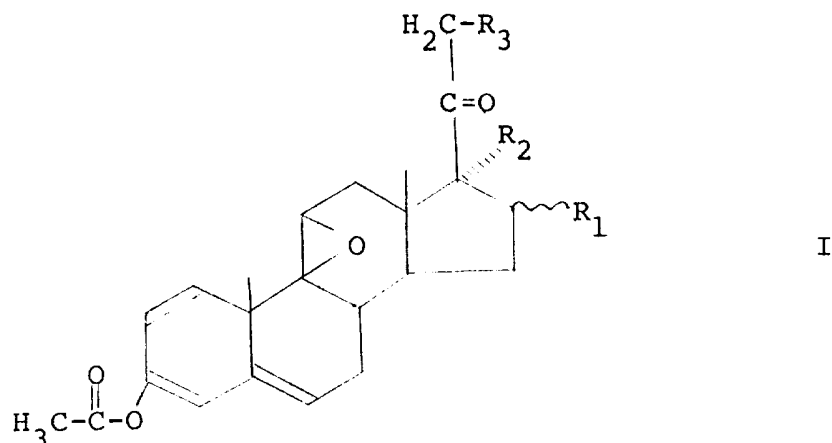
#### Esimerkki 20

Liukeseen, jossa oli 10 g esimerkissä 16 valmistettua 6 $\alpha$ -fluoriepoksidia 100 ml:ssa jäätikkää, lisättiin 20°C:ssa bromivetyä (1,03 moolia). 30 minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen, jolloin saatiin kvantitatiivisella saannolla vastaavaa bromihydriiniä, 21-asetoksi-11 $\beta$ -hydroksi-16 $\alpha$ ,17-isopropylideeni-dioksi-6 $\alpha$ -fluori-9 $\alpha$ -bromipregn-4-eeni-3,20-dionia. Saattamalla tämä bromihydriini (10 g) reagoimaan vedettömissä olosuhteissa tetrahydrofuraanissa dehalogenointiaineen, esimerkiksi tributyyli-tinahydridin kanssa, saatiin 7,5 g flurandrenolidiasetaattia.

Vastaavalla tavalla saatiin esimerkeissä 9, 10, 12, 13, 15 ja 17 valmistetuista 6 $\alpha$ -fluoriepoksiedeista hyvällä saannolla vastaavasti fluprednisoloni-17,21-diasetaattia, parametasoni-17,21-diasetaattia, flunisolidi-21-asetaattia, 6 $\alpha$ -fluorihydrokortisoni-17,21-diasetaattia, fluokortoloni-21-asetaattia ja 6 $\alpha$ -klooriprednisolonidiasetaattia. Hapettamalla viimeksi mainittu yhdiste Jones'in reagenssilla saatiin 6 $\alpha$ -klooriprednisonidiasetaattia.

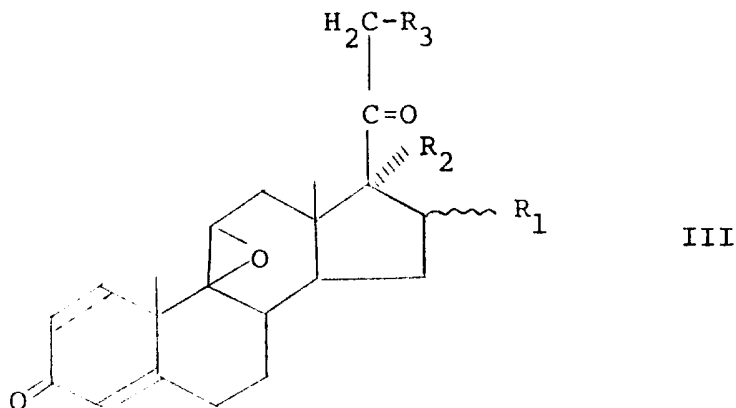
## Patenttivaatimukset

1.  $6\alpha$ -halogeeni-substituoitujen pregna-1,4-dieeni-3-onien ja pregn-4-eeni-3-onien valmistuksessa välituotteena käytettäviä 3-asetoksi-9 $\beta$ ,11 $\beta$ -epoksipregna-1,3,5-trieenejä ja vastaavia 3,5-dieenejä, joilla on yleinen kaava I



jossa 1,2-asemassa voi olla kaksoissidos,  $R_1$  on vety tai  $\alpha$ - tai  $\beta$ -asemassa oleva metyyliryhmä,  $R_2$  on vety tai hydroksi- tai asetoksi-ryhmä, tai  $R_1$  ja  $R_2$  muodostavat yhdessä 16,17-isopropylideenioksi-ryhmän, ja  $R_3$  on 2-5 C-atomia sisältävä asyylioksi-ryhmä.

2. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I, jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja jossa voi olla kaksoissidos 1,2-asemassa, t u n n e t t u siittä, että vastaava  $\Delta^{1,4}$ -3-ketopregnadieeni tai  $\Delta^4$ -3-ketopregneeni, jolla on yleinen kaava III



jossa  $R_1$ ,  $R_2$  ja  $R_3$  merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan isopropenyliasetaatin kanssa inertin liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta lämpötila-alueella huoneen lämpötilasta seoksen palautusjäähdytyslämpötilaan happokatalysaattorin läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että katalysaattorina käytetään sulfonihappohartsia.

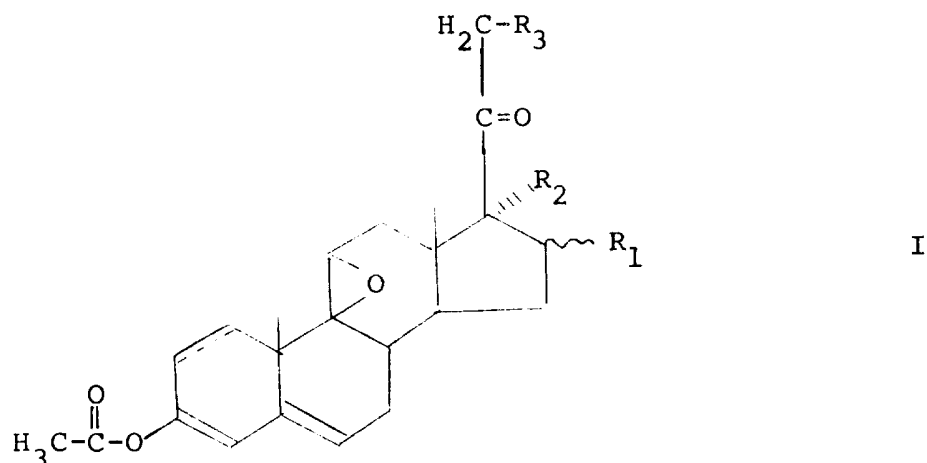
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -  
t u siitä, että katalysaattorina käytetään p-tolueenisulfonihappoa.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u  
siitä, että reaktio suoritetaan noin  $80^{\circ}\text{C}$ :ssa.



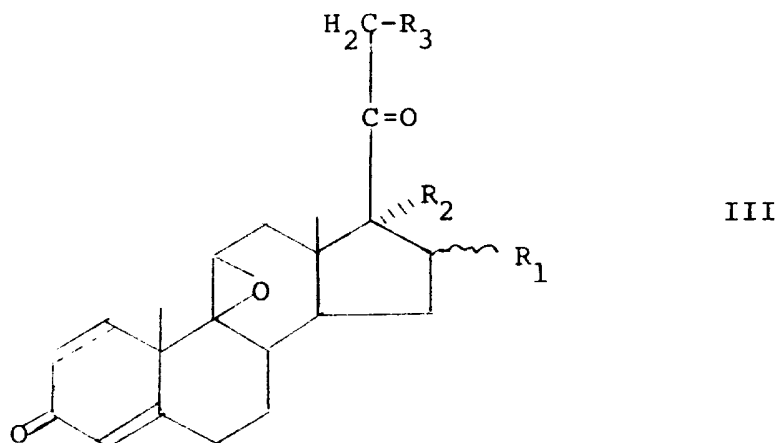
## Patentkrav

1. 3-acetoxi-9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -epoxipregna-1,3,5-triener och motsvarande 3,5-diener med den allmänna formeln I, vilka är användbara som mellanprodukt vid framställning av 6 $\alpha$ -halogen-substituerade pregna-1,4-dien-3-oner och pregn-4-en-3-oner



vari en dubbelbindning kan vara närvarande i 1,2-ställningen,  $R_1$  är väte eller en metylgrupp i  $\alpha$ -eller  $\beta$ -ställningen,  $R_2$  är väte eller en hydroxi- eller acetoxigrupp, eller  $R_1$  och  $R_2$  bildar tillsammans en 16,17-isopropylidendioxigrupp, och  $R_3$  är en acyloxi-grupp innehållande 2-5 C-atomer.

2. Förfarande för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari  $R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$  har de i patentkravet 1 angivna betydelserna och vari en dubbelbindning kan vara närvarande i 1,2-ställningen, k ä n n e c k n a t därav, att en motsvarande  $\Delta^{1,4}$ -3-keto-pregnadien eller  $\Delta^4$ -3-keto-pregnen med den allmänna formeln III



vari  $R_1$ ,  $R_2$  och  $R_3$  har ovan angivna betydelser, omsätts med isopropenylacetat i närvaro eller frånvaro av ett inert lösningsmedel och vid en temperatur i området från rumstemperatur till blandningens återflödestemperatur i närvaro av en syrakatalysator.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som katalysator använder ett sulfonsyraharts.

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som katalysator använder p-toluen-sulfonsyra.

5. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs vid en temperatur av ca.  $80^{\circ}\text{C}$ .

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patentjulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 958 515 (C 07 C).