

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203956
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 29 03 79
(21) [PV 2107-79]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 04 78
(893388)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 J 3/00
(C 07 J 3/00,
31/00)

(72)
Autor vynálezu EDWARDS JOHN A., LOS ALTOS (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu SYNTEX (U.S.A.) INC., PALO ALTO (Sp. st. a.)

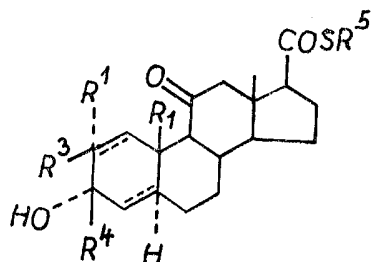
(54) **Způsob výroby derivátů kyseliny 3-oxoandrost-4-en-17β-thiokarboxylové (nebo androstadien)-thiokarboxylové**

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů kyseliny 3-oxoandrost-4-en-17β-thiokarboxylové a sice alkyl-, fenyl- nebo benzylesterů kyseliny 3-oxoandrost-4-en-17β-thiokarboxylové a odpovídajících androsta-1,4-dienů, které působí protizánětlivě u savců.

Určité 3-oxoandrost-4-en-17β-karboxylové kyseliny substituované v poloze 9 chlorem nebo fluorem a ze skupinou keto, hydroxy nebo chlorem v poloze 11 jsou známé (viz například USA patent č. 3 828 080 a 3 981 894). Je také známo, že 3-androst-4-en-17β-karboxylové kyseliny nebo jejich estery mohou být substituovány v poloze 6α fluorem a popřípadě v poloze 9α fluorem (viz například USA patent č. 3 636 010 a 4 093 721).

Z USA patentu č. 3 989 686 jsou také známy steroidy vzorce



2

kde

R¹ značí H nebo CH₃,

R² značí H nebo CH₃,

R³ značí H, nebo když R² značí H, pak značí skupinu C₁₋₆alkoxy, C₁₋₅alkyl, thiokyanato nebo halogen,

R⁴ značí H nebo CH₃,

R⁵ značí C₁₋₆alkyl, popřípadě substituovaný halogenem, nebo NR⁶R⁷ značí stejný nebo rozdílný C₁₋₆alkyl, nebo R⁶ a R⁷ dohromady s N značí morfolino-, thiomorfolino- nebo morfolinoskupinu substituovanou C₁₋₆alkylem, a

přerušovaná čára v kruhu „A“ představuje dvojnou vazbu v příslušných polohách.

Tyto sloučeniny jsou použitelné jako anestetika.

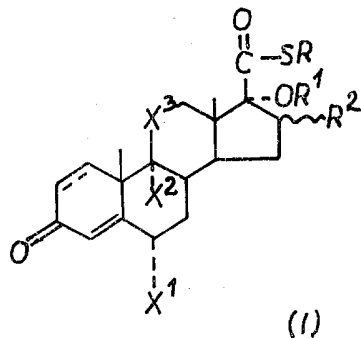
Methylester kyseliny 3β-acetoxyallothiocolanové a methylester kyseliny 3β-acetoxy-ethiothiocol-5-enové jsou také známé [viz například Jeger se sp., Helv. Chim. Acta 29, 684—692 (1947)].

Nyní byly objeveny až dosud neznámé řady 3-oxoandrost-4-en-17β-thiokarboxylátů a jejich derivátů, které jsou níže popsány, 17β-thiokarboxyláty mají místní protizánětlivou účinnost a jen málo vedlejších nežádoucích účinků.

V popise tohoto vynálezu je používána

vžitější nomenklatura, tj. „alkyl- nebo fenyl- nebo benzyl-3-oxoandrost-4-en- a 3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -thiokarboxylát“, což odpovídá názvům „alkyl- nebo fenyl- nebo benzylester kyseliny 3-oxoandrost-4-en- a 3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové“.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů kyseliny 3-oxoandrost-4-en- (nebo androstadien)thiokarboxylové obecného vzorce I

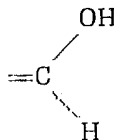


kde

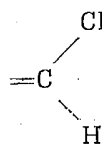
X¹ značí atom vodíku, fluoru nebo chloru,
X² značí atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,
X³ značí skupinu



nebo



nebo popřípadě také skupinu



když X² značí atom chloru,

R značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl,

R¹ značí atom vodíku nebo alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku, když R² značí atom vodíku, α -methyl nebo β -methyl- nebo OR¹ a R² dohromady tvoří 16 α ,17 α -isopropylidendioxyskupinu, a

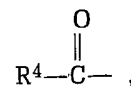
plná a přerušovaná čára mezi C-1 a C-2 značí dvojnou nebo jednoduchou vazbu.

Deriváty vyráběné způsobem podle vynálezu jsou vhodné jako protizánětlivý farmaceutický přípravek pro lokální aplikaci, který obsahuje farmaceuticky vhodnou pomocnou látku v kombinaci s účinným množstvím vhodné sloučeniny obecného vzorce I. Zvláště cenné sloučeniny pro tento přípravek jsou uvedeny níže.

Reprezentativní příklady sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny níže v příkladech.

V definici sloučenin podle vynálezu výraz „alkyl“ zahrnuje v sobě jak přímé, tak rozvětvené alkylové skupiny, tedy „alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku“ zahrnuje v sobě methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, terc.butyl, pentyl, isoamyl, n-hexyl apod.

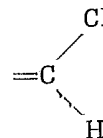
Výraz „alkanoyl“ značí zbytek vzorce



kde

R⁴ značí alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku a zahrnuje v sobě například acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, kaproyl apod.

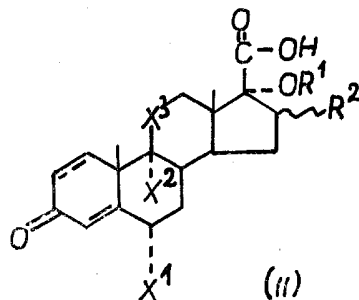
V názvech sloučenin podle vynálezu budou substituenty přítomné na androstanovém skeletu uváděny abecedně a sloučeniny budou alkyl- (nebo fenyl- nebo benzyl-) estery kyseliny 17 β -karboxylové. Například, když ve vzorci I uvedeném vpředu, X¹ značí atom fluoru, X² značí atom chloru, X³ značí



kde

R značí methyl, R¹ značí acetyl a R² značí α -methyl, pak název sloučeniny je methylester kyseliny 17 α -acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-6 α -fluor-16 α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové. Jestliže na druhé straně R značí atom vodíku, a X¹, X², X³, X⁴, R¹ a R² jsou stejné, název sloučeniny bude 17 α -acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-6 α -fluor-16 α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -thiokarboxylová kyselina.

Podstata výroby derivátů kyseliny 3-oxoandrost-4-en- (nebo androstadien)thiokarboxylové způsobem podle vynálezu je v tom, že se derivát kyseliny 3-oxoandrost-4-en- (nebo androstadien) karboxylové obecného vzorce II



kde

X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 a přerušovaná čára mezi C—1 a C—2 mají shora uvedený význam, nebo její reaktivní derivát uvede do reakce s basicou solí sloučeniny obecného vzorce RSH, v němž R má shora uvedený význam, a vzniklá 17α -hydroxysloučenina obecného vzorce I, v němž R^1 značí alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku a X^1 , X^2 , X^3 , R, R^2 a přerušovaná čára mezi C—1 a C—2 mají shora uvedený význam, se popřípadě esterifikuje.

Příprava sloučenin podle vynálezu může být tedy prováděna reakcí příslušné androsta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (nebo odpovídajícího 4-enu), nebo reaktivního derivátu s přebytkem (například asi 1,1 až 5 molekulivalentů, počítáno na steroid) soli sloučeniny obecného vzorce RSH, kde R značí alkyl, benzyl nebo fenyl, definované vpředu, s alkalickým kovem.

Reprezentativní soli alkalických kovů jsou například natriummethylsulfid, natriummethylsulfid, natriumbenzylsulfid, natriumfenylsulfid, kaliummethylsulfid apod. Soli s alkalickými kovy mohou být uvedeny do reakce přímo s deriváty 17β -karboxylových kyselin, nebo mohou být soli vytvořeny in situ, mícháním hydridu alkalického kovu, jako hydridu sodného, nebo hydridu draselného, s alkyl-, fenyl- nebo benzylsulfidem. Thioesterifikační reakce nastává snadno při teplotách asi od 10 do 100 °C (s výhodou při mírných teplotách asi 20 až 25 °C) ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, diethylformamid, dimethylacetamid apod.

Reaktivním derivátem 17β -karboxylové kyseliny může být chlorid kyseliny, avšak s výhodou smíšený anhydrid, jako s dialkylfosfátem, připravený reakcí dialkyl (s 1 až 4 atomy uhlíku) chlorfosfátu (například diethylchlorfosfátu) s příslušnou 17β -karboxylovou kyselinou v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF), v inertní atmosféře (dusík).

Jiným aspektem tohoto vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 značí alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku a X^1 , X^2 , X^3 , R a R^2 jakož i přerušovaná čára mezi C—1 a C—2 polohou mají význam uvedený v nejširším rozsahu vynálezu. Tento způsob spočívá v esterifikaci 17α -hydroxysloučenin. Esterifikaci lze uskutečňovat metodami známými (viz například USA patent č. 3 828 080).

Obvykle se základní α -hydroxysloučenina uvede v reakci s vhodnou karboxylovou kyselinou nebo jejím reaktivním derivátem, například s anhydridem nebo chloridem kyseliny, v přítomnosti vhodného kyselého katalyzátoru a rozpouštědla, při teplotě 20 až 100 °C. Jako vhodné karboxylové kyseliny a jejich reaktivní deriváty lze uvést kyselinu octovou, propionovou, máselnou apod. a příslušné anhydridy a chloridy kyselin. Jako rozpouštědel lze používat nehydroxy-

lovaných rozpouštědel, jako je methylenchlorid, chloroform, benzen apod., zatímco vhodným kyselým katalyzátorem je kyselina p-toluensulfonová, kyselina sulfosalicylová, kyselina chloristá a silně kyselá katevová pryskyřice.

17β -Karboxylové kyseliny, používané jako výchozí materiál, se připraví eliminací atomu uhlíku v poloze 21 u vhodného 21-hydroxy-2,20-dioxopregn-4-enu, nebo pregna-1,4-dienu. To se snadno dosáhne metodami pro oxidaci příslušného 21-hydroxypregnanu známými v tomto oboru, jako použitím bromnanu podle patentu USA č. 2 769 822 nebo použitím jodistanu. S výhodou se ovšem eliminace uhlíkového atomu 21 provádí za použití uhličitánu alkalického kovu v alkoholu a v přítomnosti kyslíku.

V posledně jmenovaném případě se reakce provádí při teplotě místnosti a při atmosférickém tlaku. Obecně reakce je skončena dříve než za 24 hodin, za konstantního proudu vzduchu, kterým se probublává reakční směs za míchání.

Vhodné 21-hydroxy-3,20-dioxopregn-4-enu nebo -pregna-1,4-dieny zahrnují v sobě známé sloučeniny, jako je kortikosteron, hydrokortison, prednisolon, β -methason, dexamethason, triamcinolon, paramethason, flucicnolon, triamcinolonacetamid, flucicnolonacetamid apod. Následujícími postupy obecně známými v oboru steroidů mohou být steroidy s relativně jednoduchou strukturou převáděny na jiné struktury podle potřeby.

Například výchozí 6-fluorsteroid může být připraven ze známých steroidů jako je 17α -hydroxyprogesteron nebo hydrokortison, 6-fluorskupina může být zavedena zpracováním 3-methoxy-pregna-3,5-dienu (připraveného reakcí 3-keto-pregna-4-enu s ortomravenčanem ethylnatým v methanolu) s perchlorofluoridem ve směsi aceton—voda 9:1.

Jiné výchozí 6-fluorsteroidy používané zde při přípravě nových derivátů 17β -thiokarboxylových kyselin podle vynálezu jsou popsány v literatuře a v USA nebo zahraničních patentech (viz například USA patenty č. 2 983 737, 2 983 739, 3 053 838, 3 057 858, 3 124 251, 3 126 375, 3 201 391 a 3 248 389).

9α -Fluor, chlor nebo brom se zavádí reakcí $9\beta,11\beta$ -oxidosteroidu s fluorovodíkem, chlorovodíkem nebo bromovodíkem v inertním, nevodném, s výhodou bezvodém rozpouštědle, nebo směsi takovýchto rozpouštědel (viz například USA patent č. 3 211 758, kde se používá komplexu fluorid/močovina), $9\beta,11\beta$ -oxidosteroid se připraví z odpovídajícího pregna-4,9(11)-dienu (který se připraví reakcí odpovídajícího 11β -hydroxysteroidu s methansulfonfylchloridem v dimethylformamidu v přítomnosti pyridinu a katalytického množství kyslíčnicku sírového) působením N-bromacetamidem a kyselinou chloristou v dioxanu nebo tetrahydrofuranu a potom varem získaného 9-brom-11-hydroxysteroidu s octanem draselným v acetonu pod zpětným chladičem. Atomy chloru v

polohách 9 α ,11 β se zavádějí působením plynného chloru na příslušný pregn-4,9(11)-dien v chloroformu.

16-Methylskupina se zavádí působením methylmagnesiumbromidu na příslušný 20-keto-pregn-16-en v přítomnosti chloridu měďného v některém etheru, jako je tetrahydrofuran, 20-keto-pregn-16-en se připraví tak, že se připraví 3,20-bis-semikarbazon 3,20-diketo-17 α -hydroxysteroidu, na který se působí ledovou kyselinou octovou a acethydridem a pak se získaný produkt uvede do reakce s vodnou kyselinou pyrohroznovou.

17 α -Hydroxyskupina se zavede ve spojení s 16 β -methylskupinou tak, že nejprve se příslušný 16-methyl-pregn-16-en (který se připraví zpracováním příslušného pregn-16-enu s diazomethanem a potom zahříváním produktu na 180 °C) se zpracuje s peroxidem vodíku ve vodném zásaditém prostředí, potom se získaný 16,17-oxido-16-methylsteroid nechá reagovat s bromovodíkem v ledové kyselině octové.

Vzniklý 16,17 bromydrin se hydrogenuje na paládiovém katalyzátoru a získá se odpovídající 16 β -methyl-17 α -hydroxyderivát.

17 α -Hydroxyskupina se zavádí ve spojení s 16 α -methylskupinou metodami známými v oboru steroidů, jako metodou popsanou Edwardsem a sp. v J. Am. Chem. Soc. 82, 2318—22 (1960). Při tomto postupu se vhodně 21-substituovaný 16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,2-dion převede na 20-enolacetát zahříváním pod zpětným chladičem s acethydridem a čerstvě předestilovaným acetylchloridem.

20-Enolacetát se izoluje a nechá se reagovat s monoperftalovou kyselinou v etheru a benzenu za vzniku 17,20-epoxidu, na který se působí methanolem a vodným hydroxidem draselným a získá se 16 α -methyl-17 α -hydroxysteroid, který se izoluje způsobem známým v oboru steroidů.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné k léčení zánětlivých stavů u savců a přesněji jsou použitelné k odstranění zánětlivých projevů dermatos zabírajících na kortikosteroidy. Počáteční stanovení protizánětlivé účinnosti se provádí metodou podle Mc Kenzie S. W. a Stoughton R. B.: „Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids“, Arch. Dermat. 86, 618 (1962), nebo její modifikací.

Obecně zánětlivé projevy u savců, zvláště lidí, se potlačují tím, že se postiženým savcům podávají terapeuticky účinná množství nových steroidů podle vynálezu, tj. množství vedoucí ke zlepšení zánětlivých stavů.

S výhodou se steroidy nejprve zpracují na vhodné farmaceutické přípravky, jak bude pojednáno později, které se pak uvedou do styku s postiženým místem. Účinné množství bude záviset na stavu a druhu pokusného zvířete a bude proměnlivé a bude čí-

nit od 0,001 až do 10 % hmotnostních farmaceutického přípravku a s výhodou bude činit 0,02 až 1 % hmotnostního přípravku. Použitím těchto množství v přípravcích se aplikuje na postižené místo terapeuticky účinné množství nevyvolávající vedlejší účinky, to jest dostatek k vyvolání protizánětlivého účinku, ale ne tolik, aby to u pokusného zvířete vyvolalo nepříznivý účinek.

Sloučeniny podle vynálezu mají nejen protizánětlivé účinky, ale mají také nízkou hladinu systemického účinku, jak bylo nalezeno uznávanými laboratorními zkouškami. To umožňuje podávání účinného množství protizánětlivých sloučenin s malými vedlejšími účinky na ostatní systémy zvířete.

Nové steroidy podle tohoto vynálezu mohou být zpracovány s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami známými v oboru na zvláště protizánětlivé účinné přípravky, které mohou být podávány orálně, nasálně, rektálně nebo s výhodou místně. Obecně účinné množství steroidu činí asi 0,001 až 10 % hmot. celkové hmotnosti přípravku.

Zbytek přípravku bude činit asi 90 až 99,999 % hmot. vhodných pomocných látek, které mohou zahrnovat farmaceuticky vhodná rozpouštědla nebo ostatní farmaceuticky vhodné přísady potřebné k zhotovení účinného farmaceutického přípravku. Kompozice se připraví rozpuštěním účinné přísady ve vhodném rozpouštědle a smísením s ostatními pomocnými látkami podle potřeby.

Farmaceuticky vhodné rozpouštědlo je takové, které je v podstatě nejedovaté a ne dráždivé za podmínek používání a může být snadno vpraveno do kterékoli z klasických lékových forem, jako jsou prášky, krémy, lotiony, gely, pěny, čípky, aerosoly, roztoky nebo pod. Obzvláště vhodná rozpouštědla jsou voda, glycerin, propylenkarbonát a glykol, jako 1,2-propylendiol (tj. propylenglykol), 1,3-propylendiol, polyethylenglykol mající molekulovou hmotnost od 100 do 10 000, dipropylenglykol atd. a vzájemné směsi jmenovaných rozpouštědel.

Krém pro lokální aplikaci se připravuje jako polopevná emulze oleje ve vodě, nebo v oleji. Krémový základ je podle definice emulze, která je dvoufázovým systémem s jednou kapalinou (například tuky nebo oleje) dispergovanou ve formě malých kuliček v jiné substanci (například ve fázi glykol—voda), která může být zde použita jako primární rozpouštědlo pro nové steroidy, krémové přípravky mohou obsahovat mastné alkoholy, povrchově účinné látky, minerální oleje nebo vaselinu a jiná typická farmaceutická adjuvancia, jako antioxidanty, antiseptika nebo kompatibilní adjuvancia. Typické základní složení krémového základu je uvedeno v tabulce:

Směs	
voda—glykol (15 % nebo více glykolu)	50—99 dílů hmotnostních
Mastný alkohol	1—20 dílů hmotnostních
Neionogenní smáčedlo	0—10 dílů hmotnostních
Minerální olej	0—10 dílů hmotnostních
Typická farma- ceutická adjuvancia	0—5 dílů hmotnostních
Účinné přísady	0,001—10 dílů hmotnost- ních

Mastný alkohol, neionogenní smáčedlo a ostatní adjuvancia se diskutují v patentu USA č. 3 934 013.

Nové steroidy podle tohoto vynálezu mohou být také formulovány jako masti. Klasická „mast“ je polopevná bezvodá směs, která může obsahovat minerální olej, bílou vaselinu a vhodné rozpouštědlo, jako je glykol a může obsahovat propylenkarbonát a ostatní vhodné farmaceutické přísady, jako smáčedlo, například Span nebo Tween nebo tuk z vlny (lanolin) současně se stabilizátory, jako jsou antioxidanty a ostatní adjuvancia, zmíněné vpředu. Je uveden příklad typického „klasického“ mastového základu:

Bílá vaselina	40—94 dílů hmot.
Minerální olej	5—20 dílů hmot.
Glykolové rozpouštědlo	1—15 dílů hmot.
Smáčedlo	0—10 dílů hmot.
Stabilizátor	0—10 dílů hmot.
Účinné přísady	0,001—10,0 dílů hmot.

Jiné vhodné složení mastového základu, kde se používá propylenkarbonát se popisuje v patentu USA č. 4 017 615, v USA patentu č. 3 924 004. Následuje typické složení mastového základu obsahujícího propylenkarbonát:

Účinné přísady	0,001—10,0 dílů hmot.
Propylenkarbo- nát	1—10 dílů hmot.
Rozpouštědlo	1—10 dílů hmot.
Smáčedlo	1—10 dílů hmot.
Bílá vaselina	70—97 dílů hmot.

Smáčedla, stabilizátory atd. jsou diskutovány v patentu USA č. 3 934 013.

Vhodný „neklasický“ bezvodý, vodou smývateľný základ „mastového typu“ je popsán v USA patentu č. 3 952 930. Reprezentativní složení kompozice podle tohoto vynálezu používající takového základu je toto:

Glykolové rozpouštědlo	50—35 dílů hmot.
Mastný alkohol	15—45 dílů hmot.
Kompatibilní plastifikátor	0—15 dílů hmot.
Kompatibilní pojídlo	0—15 dílů hmot.

Penetrant	0—20 dílů hmot.
Účinné přísady	0,001—10,0 dílů hmot.

Příprava 1

Je uveden způsob přípravy kyseliny 16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylových substituovaných v poloze 9 α atomem vodíku, fluoru, chloru nebo bromu, v poloze 6 atomem vodíku, fluoru nebo chloru a v poloze 11 β hydroxylovou skupinou nebo atomem chloru, když poloha 9 α je substituována chlorem.

A. Příprava kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové

35 g flumethasonu se smísí s 550 ml methanolu a 35 g bezvodého uhlíčitanu draselného a míchá se při teplotě místnosti za atmosférického tlaku, přičemž se současně zvolna probublává proud vzduchu po dobu 22 hodin. V intervalech se přidává methanol, aby objem byl konstantní. Reakční směs se zředí vodou na 1,5 litru, pak se ke směsi pomalu přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková za míchání magnetickým míchadlem, až se dosáhne pH 2. Methanol se odstraní za sníženého tlaku a získaná krystalická sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší se stáním na vzduchu. Získá se kyselina 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová o t. t. 289,5 až 290 st. Celsia.

B. Postupem podle způsobu uvedeného v části A, avšak nahrazením výchozích materiálů jinými, které mají v poloze 17 β -methylskupinu nebo nesubstituovanými v poloze 17 (například β -methason nebo hydrokortison) se připraví 17 β -methyl nebo 17-nesubstituované výchozí látky.

C. 10 g sloučeniny získané postupem podle částí A—B této přípravy se rozpustí ve 100 ml methanolu. Přidá se 50 ml bezvodého pyridinu a 25 ml propionanhydridu a získaná směs se míchá tak dlouho, až podle chromatografie na tenké vrstvě je reakce úplně skončena. Roztok se ochladí v ledové lázni a pomalu se zředí vodou na 2 litry. Získaná krystalická sraženina se odfiltruje a po sušení na vzduchu se získá 17 α -propionát. Ostatní alkanoáty se získají nahrazením propionanhydridu jinými anhydridy.

Příprava 2

Je uveden způsob přípravy kyseliny 16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové substituované v poloze 9 α atomem vodíku, fluoru, chloru nebo bromu v poloze 6 α substituované atomem vodíku, fluoru nebo chloru a v poloze 11 β substituované hydroxyskupinou nebo chlorem, když v poloze 9 α je chlor.

A. Postupem podle způsobu uvedeného v přípravě 1, část A, avšak nahrazením flu-

methasonu fluocinolonacetonidem se získá kyselina 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová o t. t. 297 až 300 °C (za rozkladu).

B. Postupem podle způsobu uvedeného v části A této přípravy, avšak nahražením fluocinolonacetonidu jinými 16 α ,17 α -isopropylidendioxypregna-1,4-dien-3,20-diony se získají jiné 17 β -karboxylové kyseliny, například

kyselina 9 α ,11 β -dichlor-6 α -fluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová,

kyselina 9 α -chlor-6 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová,

kyselina 6 α ,9 α ,11 β -trichlor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová a podobně.

Specifické provádění způsobu podle vynálezu je uvedeno dále v příkladech, které slouží pro ilustraci, ale neomezují rozsah vynálezu níže uvedený v předmětu vynálezu.

Příklad 1

Je uveden způsob přípravy alkyl-, benzyl- nebo fenylesterů kyseliny 17 α -alkanoyloxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové podle vynálezu, které jsou substituovány v poloze 6 α atomem vodíku, fluoru, nebo chloru v poloze 9 α atomem fluoru, chloru, bromu nebo vodíku a v poloze 11 β hydroxyskupinu nebo 11 β -chlorem, když v poloze 9 α je atom chloru.

A. Příprava methylesteru kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové.

Ve vhodné reakční nádobě se 600 mg kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové, připravené způsobem uvedeným v přípravě 1 pod A, se smísí s 8 ml tetrahydrofuranu a 0,2 ml triethylaminu a míchá se při teplotě místnosti ve vhodné reakční nádobě v atmosféře dusíku. Potom se během 13 minut přidá 0,24 gramu diethylchlorfosfátu (C₂H₅)₂P(O)Cl v 8 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje asi 6 hodin (pH 6). Potom se přidá 0,04 ml triethylaminu a pak 0,05 g diethylchlorfosfátu ve 3 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje dalších 17,5 hodiny. Vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje 10 ml tetrahydrofuranu a filtráty se spojí. K filtrátu se potom přidá 2,05 ml roztoku předem připraveného, který sestává ze 20 ml dimethylformamidu, 0,758 g 75% hydridu sodného a 0,86 g (1 ml) methylsulfidu. Výsledná reakční směs z filtrátu a dimethyl-

formamidového roztoku se míchá asi 5,5 hodiny, načež se přidá 1 ml dimethylformamidového roztoku a v míchání se pokračuje další 1,5 hodiny.

Reakční směs se potom vlije do 200 ml ethylacetátu, který se pak dvakrát propere vždy 200 ml vody, pak solankou, suší se asi 15 hodin síranem sodným a zfiltruje se. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku v rotační odparce a získá se 235 mg zbytku, který se rekrystaluje ze směsi aceton—hexan a získá se 54,3 mg methylesteru kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové o t. t. 305 až 308 st. Celsia (za rozkladu).

B. Postupem podle způsobu uvedeného v části A tohoto příkladu, avšak nahrazením methylsulfidu jinými sulfidy, jako ethylsulfidem, isopropylsulfidem, n-butylsulfidem, fenylsulfidem nebo benzylsulfidem se získají jiné sloučeniny podle vynálezu, zejména

ethylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 300 °C (za rozkladu),

isopropylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 286 až 289 °C,

n-butylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 247 až 250 °C,

fenylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 281 až 283 °C (za rozkladu) a

benzylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 246 až 248 °C.

C. Postupem uvedeným v části A tohoto příkladu, avšak nahrazením 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny jinými vhodně substituovanými steroidy a jinými vhodnými alkyl-, fenyl- nebo benzylsulfidy, se získají další sloučeniny podle vynálezu, jako

methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-16 α -methyl-3-oxo-17 α -valerylandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 267 až 268 °C (za rozkladu),

methylester kyseliny 17 α -butyryloxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 276 až 280 st. Celsia (za rozkladu),

ethylester kyseliny 17 α -acetoxy-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 285 až 290 °C (za rozkladu),

methylester kyseliny 17 α -acetoxy-6 α ,9 α -difluor-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 300 °C a

methylester kyseliny 11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 123 až 126 st. Celsia.

Příklad 2

Je uveden způsob přípravy alkyl-, benzyl- nebo fenylesterů kyseliny 17 α -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové podle tohoto vynálezu, které jsou substituované v poloze 6 α atomem fluoru, chloru nebo vodíku, v poloze 9 α atomem vodíku, fluoru, chloru nebo bromu a v poloze 11 β hydroxyskupinou nebo také chlorem, když je v poloze 9 α atom chloru.

A. Příprava ethylesteru 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové.

105 mg 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny se rozpustí v 7 ml dimethylformamidu a ochladí se na -10 °C. 80 mg karbonyldiimidazolu se rozpustí ve 30 ml dimethylformamidu a tento roztok se přidá k roztoku kyseliny v dimethylformamidu v prostředí dusíkové atmosféry. Vzniklá směs se míchá asi 18 hodin při -5 °C a pak se přidá asi 0,2 ml ethylsulfidu. Reakční směs se míchá při -5 °C dalších 16 hodin. Reakční směs se potom uchovává 2 týdny v mrazicím boxu a potom se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo.

Zbytek se nanese na tenkou vrstvu pro chromatografii a vyvíjí se dvakrát směsí 10 proc. acetonu — 90 % benzenu. Po izolaci se materiál rekrystaluje ze směsi aceton—hexan a získá se 47 mg ethylesteru kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové o t. t. 235 až 239 °C (za rozkladu).

B. Stejně tak postupem podle části A tohoto příkladu, avšak nahrazením ethylsulfidu jinými alkyl-, fenyln- nebo benzylsulfidy se získají jiné sloučeniny podle vynálezu, jako

methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 272 až 275 °C.

Příklad 3

Postupem podle způsobů uvedených v pří-

kladech 1 a 2, avšak nahrazením výchozích 16 α -methylsteroidů odpovídajícími 16 β -methylsteroidy se získají 16 β -methylsteroidy podle vynálezu, jako

methylester kyseliny 17 α -kaproyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 139 až 141 °C a

hexylester kyseliny 17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové, t. t. 176 až 179 °C.

Příklad 4

Je uveden způsob přípravy alkyl-, benzyl- nebo fenylesterů kyseliny 16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové podle vynálezu, které jsou v poloze 6 α substituované atomem vodíku, fluoru, chloru, v poloze 9 α atomem vodíku, fluoru, chloru nebo bromu a v poloze 11 β hydroxyskupinou, nebo také chlorem v 11 β , když v poloze 9 α je atom chloru.

A. Příprava methylesteru kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové

600 mg kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové (přípravené způsobem popsaným v přípravě 2, částí A) se smísí s 8 ml tetrahydrofuranu a 0,21 ml triethylaminu a míchá se pod dusíkem při teplotě místnosti. Během 6 minut se přidají 0,3 ml diethylchlorfosfátu v 11 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti asi 17 hodin a potom se přidá 5 kapek čistého diethylchlorfosfátu. V míchání se pokračuje další 3,5 hodiny a potom se sraženina z reakční směsi odfiltruje, promyje se 10 ml tetrahydrofuranu. Filtráty se spojí a k tomu se přidá 3,15 ml roztoku připraveného z methylsulfidu, hydridu sodného a dimethylformamidu, jak je uvedeno v příkladu 1. Získaná směs se míchá při teplotě místnosti pod dusíkem asi 3,5 hodiny, potom se vlije do 300 ml ethylacetátu, který se pak vypere dvakrát vždy 250 ml vody. Prací vody se extrahují 150 ml ethylacetátu, ethylacetátové roztoky se spojí, properou se solankou a suší se síranem sodným stáním 15 hodin v ledničce. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku v rotační odparce a získá se 546 mg látky, která po rekrystalizaci z acetonu poskytne 309 mg methylesteru kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové a t. t. 299 až 301 °C (za rozkladu).

B. Stejně tak nahrazením methylsulfidu jinými alkylfenyl- nebo benzylsulfidy se

způsobem uvedeným v části A tohoto příkladu připraví jiné sloučeniny podle vynálezu, jako

ethylester kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové, t. t. 300°C (za rozkladu).

C. Stejně tak postupem podle způsobu uvedeného v částech A a B tohoto příkladu, avšak nahrazením kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové jinými kyselinami 17β -karboxylovými připravenými způsobem uvedeným v přípravě 2, se připraví jiné sloučeniny podle vynálezu, jako

methylester kyseliny 6α -fluor- 11β -hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové, t. t. $+300^\circ\text{C}$ a

methylester kyseliny 11β -hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové, t. t. $+300^\circ\text{C}$ (za rozkladu).

Příklad 5

V tomto příkladu je uveden způsob přípravy 11-ketosloučenin podle tohoto vynálezu oxidací kteréhokoliv 11β -hydroxysteroidu uvedeného v přípravách 1 a 2 a převedení takto získané sloučeniny na 17β -thiokarboxyláty způsobem uvedeným v příkladech 1 až 5.

1 g kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové se rozpustí v 50 ml acetonu a působí se na ni při teplotě místnosti Jonesovým činidlem (kysličník chromový ve zředěné kyselině sírové), které se přidává po kapkách až se chromatografií na tenké vrstvě zjistí vymizení výchozího materiálu. Ke směsi se přidá 5 kapek isopropylalkoholu, aby se rozložil přebytek činidla, potom se zředí 50 ml vody a získá se krystalický materiál, jmenovitě kyselina $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -hydroxy- 16α -methyl-3,11-dioxoandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylová. Tato sloučenina se pak nechá reagovat podle způsobu uvedeného v příkladu 2 a získá se methylester kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 17α -hydroxy-11-keto- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové.

Příklad 6

V tomto příkladu je uveden způsob převádění 1,4-androstadienu podle tohoto vynálezu na odpovídající 4-androsten.

K roztoku 25 mg tris-(trifenylfosfin)-chlorrhodia v 7 ml benzenu a 15 ml ethanolu se přidá 244 mg methylesteru kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové a vzniklý roztok se míchá ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti za atmosférického tlaku. Když spotřeba vodíku

je dokončena, roztok se odpaří k suchu a zbytek se vyjme do směsi petroletheru a methylenchloridu. Čistý produkt se získá chromatografií na sloupci silikagelu a získá se methylester kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- $11\beta,17\alpha$ -dihydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové. Stejně tak, když se nahradí v tomto příkladu shora použitá výchozí sloučenina jinými 1,4-androstadieny podle vynálezu, připravenými podle příkladu 1 až 6, získají se jiné odpovídající 4-androsteny podle vynálezu, jako methylester kyseliny 6α -fluor- 11β -hydroxy- 17α -propionyloxyandrosta-1-en- 17β -thiokarboxylové o t. t. 210 až 212°C .

Příklad 7 — LD₅₀

Šesti myším Swiss-Webster (Simonsen), každá okolo hmotnosti 25 g, byl injikován subkutánně roztok methylesteru kyseliny $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -thiokarboxylové v karbomethoxycelulose o koncentraci 10 ml/kg. Bylo dávkováno 25 mg/kg, čili asi 0,625 mg/myš. Mortalita myši byla denně sledována po dobu 21 dnů. Žádná myš neuhynula, LD₅₀ je proto vyšší než 25 mg/kg.

Stejný postup byl použit při stanovování LD₅₀ u methyl $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11 -hydroxy- $16\alpha,17\alpha$ -isopropylidendioxy-3-oxoandrosta-1,4-dienu. LD₅₀ u této sloučeniny bylo nalezeno také vyšší než 25 mg/kg.

Příklad 8 — Biologická účinnost

Tento příklad uvádí výsledky srovnávacích zkoušek místní protizánětlivé a thymolytické účinnosti sloučenin podle vynálezu se sloučeninami známými v tomto oboru. Místní protizánětlivá účinnost předpokládána u každé sloučeniny byla zjišťována za použití modifikované Stoughton/McKenzieho vasokonstriční zkoušky u lidí, jak popsali V. A. Place, J. G. Valasquez a K. H. Burdick v Arch. Dermat. **101**, 531—537 (1970).

Osm normálních dospělých lidí bylo ošetřeno na čtyřech místech na každém předloktí místní aplikací alkoholických roztoků obsahujících 1×10^{-5} a 1×10^{-6} g/ml každé sloučeniny, takže bylo celkem 64 testovaných míst pro každou sloučeninu (32 pro každou koncentraci). Plochy na předloktí osob byly vymezeny pomocí mřížky na gumovém razítku povlečeném silikonovým mazičem a 10 mikrolitrů každého roztoku bylo aplikováno na čtvercové místo 7×7 mm. Když přípravky oschly, byly plochy na každém předloktí pokryty obvazem Saran [®]

a okraje byly zalepeny páskou. Okluzivní obvaz byl odstraněn po 18 hodinách; 24 hodin po aplikaci byl zjišťován výskyt vasokonstrikce vizuálním zkoumáním dvěma nezávislými pozorovateli a vyjádřen jako po-

čet reagujících míst (vasokonstrikce) a vypočten v procentech z celkového počtu míst. Také intenzita vasokonstrikce se hodnotila stupnicí 0, 1, 2, přičemž 2 značí nejintenzivnější reakci. Obojí se použije ke grafickému vyjádření závislosti dávka—odpověď, podle metody popsané v práci V. A. Place a sp. Sloučeniny podle vynálezu (A a C) byly srovnány přímo se sloučeninami známými v oboru (B a D).

Sloučeniny testované na thymolitickou účinnost, včetně hydrokortisonu jako standardu, byly připraveny ve třech nebo více koncentracích suspendováním v sodné soli karboxymethylcelulošového vehikula. Zvířata obdržela zkoušený materiál subkutánní injekcí 0,5 ml suspence po tři po sobě jdoucí dny. Čtyři hodiny po poslední injekci byly krysy zabity a u každého zvířete vyjmut brzlík a zvážen. Tyto hmotnosti byly pak po-

užity k vytyčení grafu dávka—odpověď, metodou známou v oboru. Z ostatních testovaných sloučenin pouze jedna dvojice vykazovala měřitelnou aktivitu, zbývající sloučeniny nejevily účinnost v rozmezí dávek hydrokortisonu (standard) a byly proto označeny jako neúčinné (účinnost méně než 2X hydrokortison).

Analýza údajů (tabulka 1) ukazuje, že každá sloučenina podle vynálezu (A a C) nesoucí thiomethylesterovou funkci byla přímo srovnána s nejbližším kyslíkovým analogem (B a D). V zásadě sloučeniny mají vynikající místní účinnost s malými nebo žádnými systemickými účinky a mají výraznou terapeutickou výhodu sloučenin majících síru před analogickými sloučeninami obsahujícími kyslík. Tato převaha je překvapující a neočekávaná.

Tabulka 1

	Kryší brzlík (T)	Vasokonstrikce (V)	Therapeutická výhoda
A. Methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-3-oxo-16 α -methyl-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové	1	$\geq 0,8$	≥ 32
B. Methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-3-oxo-16 α -methyl-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové	40	1	
C. Methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-3-oxo-16 α ,17 α -isopropylidendioxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové	neúčinný	≥ 10	≥ 10
D. Methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-3-oxo-16 α ,17 α -isopropylidendioxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové	neúčinný	1	

V případě sloučeniny A oproti sloučenině B je terapeutická výhoda sloučeniny podle vynálezu vypočtena podle rovnice:

$$\frac{V \text{ (slouč. A)}}{T \text{ (slouč. A)}} : \frac{V \text{ (slouč. B)}}{T \text{ (slouč. B)}} = \frac{0,8}{1,0} : \frac{1}{40} = \geq 32$$

Protože sloučenina C je inaktivní v brzlíkovém testu (T) u krysy, terapeutická výhoda je ≥ 10

Příklad 9

V tomto příkladu je uveden předpis na přípravek tohoto složení:

% hmot./hmot.

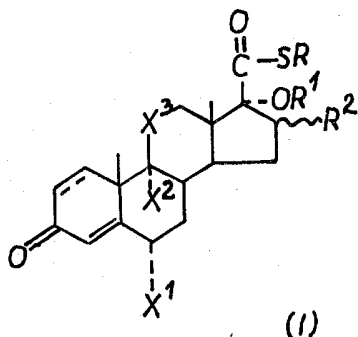
Methylester kyseliny 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -thiokarboxylové 0,025

Stearylalkohol 30,0
Polyethylenglykol 6 000 5,0
1,2,6-Hexantriol 2,5
Kyselina citrónová bezvodá, USP 0,02
Propylenglykol, USP, q. s. 100,0

Steorid se rozpustí v 624,8 g propylenglykolu při 90 až 95 °C. Roztok se potom smísí s ostatními přísadami při 80 až 85 °C a získá se žádaný přípravek.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyseliny 3-oxo-androsten (nebo androstadien)thiokarboxylové obecného vzorce I

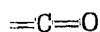


kde

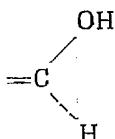
X¹ značí atom vodíku, fluoru nebo chloru,

X² značí atom vodíku, fluoru, chloru nebo bromu,

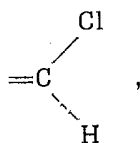
X³ značí skupinu



nebo



nebo popřípadě také skupinu

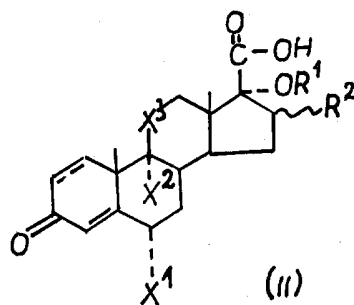


když X² značí atom chloru,

R značí alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo benzyl,

R¹ značí atom vodíku, nebo alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku, když R² značí atom vodíku, α-methyl nebo β-methyl, nebo OR¹ a R² dohromady tvoří 16α,17α-isopropylidendioxy skupinu, a plná a přerušovaná čára mezi C-1 a C-2 značí dvojnou nebo jednoduchou vazbu,

vyznačující se tím, že se derivát kyseliny 3-oxoandrosten nebo androstadien karboxylové obecného vzorce II



kde

X¹, X², X³, R¹, R² a přerušovaná čára mezi C-1 a C-2 mají shora uvedený význam, nebo její reaktivní derivát uvede do reakce s basicou solí sloučeniny obecného vzorce RSH, v němž R má shora uvedený význam a vzniklá 17α-hydroxysloučenina obecného vzorce I, v němž R¹ značí alkanoyl se 2 až 6 atomy uhlíku a X¹, X², X³, R, R² a přerušovaná čára mezi C-1 a C-2 mají shora uvedený význam, se popřípadě esterifikuje.