



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.04.75 (P. 179941)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1978

MKP C07c 169/30

Int. Cl.² C07J 1/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
w Warszawie

Twórcy wynalazku: Maria Skibińska, Czesława Danuta Księżny, Halina
Cieślik, Romana Jaworska, Józef Rząsa, Teresa
Uszycka-Horawa, Józef Wajcht

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 16 α , 17 α -trójhdroksypregnan-20-onu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 1 z epoksypregnenolonu, to jest 16 α ,17 α -epoksy-6 β -hydroksy-5-pregnen-20-onu, lub z jego acylanów. Związek o wzorze 1 jest cennym produktem pośrednim w syntezie fluorokortykoidów, np. acetamidu fluocinolonu lub flurandrenolonu.

Znany sposób otrzymywania 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 1 polega na bromowaniu w pozycji 21 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu, który z kolei otrzymuje się sposobem podanym w opisie patentowym brytyjskim nr 957891 przez bromofluorowanie 3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksy-5-pregnen-20-onu. Ten ostatni związek jest trudno dostępny na rynku, natomiast otrzymywanie go z octanu epoksypregnenolonu na drodze czterostopowej syntezy jest kłopotliwe z uwagi na reakcje uboczne towarzyszące ostatniemu przejściu, to jest hydrolizie grup acetoksylowych w pozycjach 3 β ,16 α [J. Romo i wsp., J. Org. Chem. 21, 902 (1956)]. A. A. Achrem i wsp. (Dokł. Akad. Nauk SSSR 1965, 162, nr 4, 811) opisują otrzymywanie 3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksy-5-pregnen-20-onu z epoksypregnenolonu poprzez pochodne hydrazonowe z wydajnością 78% teoretycznej, jednakże próby od-
twarzania tej metody nie powiodły się, bowiem otrzymane produkty były zanieczyszczone, a wydajności niskie.

2

Sposób według wynalazku pozwala na ominięcie powyższych trudności i na otrzymywanie 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 1 z epoksypregnenolonu lub jego acylanów, np. z octanu, który jest tanim i łatwo dostępnym produktem handlowym, z wysoką wydajnością.

Według wynalazku proces przebiega tak jak to przedstawiono na załączonym schemacie, w pięciu lub sześciu etapach, a zatem w korzystnym wykonaniu uzyskuje się skrócenie cyklu reakcji w porównaniu ze znanymi sposobami. W sposobie według wynalazku występują nowe, nieopisane dotychczas w literaturze produkty pośrednie, a poszczególne etapy syntezy zachodzą jednokierunkowo i z wysokimi wydajnościami. Na przykład dla bromofluorowania najwyższa wydajność uzyskana w cytowanym już opisie patentowym brytyjskim nr 957 891 wynosi 80% wydajności teoretycznej, podczas gdy w sposobie według wynalazku, dzięki zastosowaniu odpowiedniego surowca steroidowego i właściwemu dobraniu parametrów, wydajność analogicznej reakcji wprowadzania atomów bromu i fluoru w pozycje 5 α i 6 β wynosi 87,5%.

Dodatkową zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość prowadzenia reakcji bromofluorowania przy użyciu wodnych roztworów fluorowodoru, co znacznie upraszcza technologię i zwiększa bezpieczeństwo pracy. Uzyskuje się przy tym

wydajności dochodzące do 79%, a więc wyższe niż w literaturze dla wodnych roztworów fluorowodoru. (W opisie patentowym francuskim nr 2 040 094 najwyższa uzyskiwana wydajność wynosi 69%). Dla niektórych związków np. dla 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu przy zastosowaniu sposobu według wynalazku, nawet przy użyciu wodnego roztworu fluorowodoru, uzyskuje się wyższe wydajności (60%), niż według znanego sposobu, gdzie stosowano fluorowódor bezwodny. (W opisie patentowym amerykańskim nr 3 364 204 dla tego samego związku podano wydajność 54%).

Podobnie korzystnie przedstawia się reakcja hydrolizy grup acetoksylowych w pozycjach 3 β ,16 α . W sposobie według wynalazku prowadzi się ją na 5 α -bromo-6 β -fluoropochodnej, przy czym reakcja ta zachodzi jednokierunkowo i z dobrą wydajnością, a nawet może być prowadzona równocześnie z ostatnim etapem, to jest wprowadzaniem bromu w pozycję 21. Według danych literaturowych [Romo i wsp., J. Org. Chem., 21, 902 (1956)], analogiczna reakcja hydrolizy prowadzona na związku z podwójnym wiązaniem w pozycji 5 zachodzi z równoczesnym przegrupowaniem D-homo, co powoduje duże straty substratu steroidowego. Według wynalazku możliwe jest równoczesne prowadzenie dwóch różnych reakcji hydrolizy i bromowania, co znacznie skraca i upraszcza syntezę, a także daje oszczędności surowców.

Według wynalazku epoksypregnenolon lub jego acylan o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza wodór lub grupę acylową niższego kwasu karboksylowego o 1 do 3 atomach węgla, poddaje się działaniu chlorowcowodoru, przy czym zachodzi otwarcie pierścienia epoksydowego w pozycjach 16 α ,17 α a otrzymaną 16 β -chlorowco-17 α -hydroksypochodną o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ ma podane wyżej znaczenie, a X oznacza atom bromu lub chloru, poddaje się reakcji bromofluorowania w pozycjach 5 α ,6 β uzyskując 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chlorowco-17 α -hydroksypochodną o wzorze ogólnym 4, w którym X i R₁ mają podane wyżej znaczenie.

Związek o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się również, jeżeli epoksypregnenolon lub jego acylan o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma podane wyżej znaczenie, poddaje się najpierw reakcji bromofluorowania w pozycjach 5 α ,6 β , a następnie w otrzymanej bromofluoroepoksy-pochodnej o wzorze ogólnym 3a, w którym R₁ ma podane wyżej znaczenie, otwiera się pierścień epoksydowy w pozycjach 16 α ,17 α działaniem chlorowcowodoru.

Otrzymana 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chlorowco-17 α -hydroksypochodna o wzorze ogólnym 4, w którym X i R₁ mają podane wyżej znaczenie, jest związkiem nowym. Poddaje się ją w znany sposób reakcji acylowania grupy 17 α -hydroksylowej i ewentualnie 3 β -hydroksylowej, korzystnie za pomocą bezwodnika niższego kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym (R₂CO)₂O, w którym R₂ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, wobec katalizatora kwaśnego, w wyniku czego otrzymuje się 3 β ,17 α -dwuacylan o wzorze ogólnym 5, w którym X i R₂ mają wyżej podane znaczenia.

Jest to również związek nowy. Związek ten poddaje się w znany sposób alkalicznemu przegrupowaniu w pozycjach 16, 17, na przykład za pomocą soli niższego kwasu karboksylowego z metalem alkalicznym, korzystnie w wodnym roztworze tego kwasu, na przykład w wodnym roztworze kwasu octowego i octanu sodowego i otrzymuje się 3 β ,16 α -dwuacylan bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 6, w którym R₂ ma podane wyżej znaczenie. Związek ten następnie hydrolizuje się mocnym kwasem mineralnym, przy czym uzyskuje się bromofluorotriol o wzorze 7, z którego przez bromowanie w znany sposób otrzymuje się 5 α ,21-dwubromo-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-on o wzorze ogólnym 1.

Nieoczekiwanie okazało się, że związek ten można również otrzymać bezpośrednio z 3 β ,16 α -dwuacylanu bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 6, jeżeli podda się ją bromowaniu z równoczesną hydrolizą grup acylowych w pozycjach 3 β i 16 α .

Otwarcie pierścienia epoksydowego w epoksypregnenolonie lub jego acylanie o wzorze ogólnym 2 lub w jego bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 3a, prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w kwasie octowym lub chloroformie przy użyciu gazowego chlorowcowodoru lub jego roztworu, korzystnie bromowodorem w kwasie octowym w obecności kwasu fosforowego.

Bromofluorowanie w pozycjach 5 α ,6 β epoksypregnenolonu lub jego acylanu o wzorze ogólnym 2 lub 16 β -chlorowco-17 α -hydroksypochodnej o wzorze ogólnym 3, prowadzi się bądź to działaniem bezwodnego fluorowodoru i N-bromopochodnej związku organicznego, stanowiącej źródło dodatniego jonu bromowego w obecności zasady Lewisa, w środowisku rozpuszczalnika organicznego z grupy chlorowcoalkanów, bądź też działaniem wodnego roztworu fluorowodoru oraz wymienionej powyżej N-bromopochodnej w środowisku chlorowcoalkanu. Jako N-bromopochodną stosuje się korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoinę, jako zasadę Lewisa stosuje się korzystnie czterowodorofuran, jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się korzystnie chlorek metylenu.

Reakcję prowadzi się w temperaturach —70° —0°C, z tym, że w przypadku stosowania bezwodnego fluorowodoru korzystna jest temperatura około —50°C, natomiast w przypadku stosowania kwasu fluorowodorowego reakcję prowadzi się w temperaturze od —50 do 20°C.

Acylowanie bromofluorozwiązku o wzorze ogólnym 4, prowadzi się bezwodnikiem niższego kwasu karboksylowego o wzorze (R₂CO)₂O, w którym R₂ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, korzystnie bezwodnikiem octowym, w środowisku niższego kwasu karboksylowego, korzystnie w kwasie octowym, w temperaturze pokojowej, wobec kwaśnego katalizatora, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy lub wodne roztwory kwasu nadchlorowego, korzystnie w postaci około 60% roztworu.

Alkaliczne przegrupowanie w pozycjach 16, 17 prowadzi się na 3,17-dwuacylanie bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 5 w znany sposób, na

przykład za pomocą octanu metalu alkalicznego w kwasie octowym, w temperaturze wrzenia, przy czym nieoczekiwanie okazało się, że niewielki, korzystnie 10% dodatek wody dodatnio wpływa na przebieg reakcji, znacznie zmniejszając rozkład substancji steroidowej.

Hydrolizę 3,16-dwuacylanu bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 6, prowadzi się wodnymi roztworami mocnych kwasów mineralnych, korzystnie 70% roztworem kwasu nadchlorowego w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak alkohole, chlorowcoalkany, cykliczne etery, korzystnie w mieszaninie metanolu i chloroformu, w temperaturze pokojowej przez okres około 20 godzin.

Bromowanie bromofluorotriolu o wzorze 7 prowadzi się w znany sposób na przykład bromem w rozpuszczalnikach organicznych z grupy chlorowcoalkanów i/lub niższych alkoholach alifatycznych w temperaturze 30–80°C, korzystnie w temperaturze około 40°C ewentualnie przy naświetlaniu promieniami UV, bądź też w temperaturze pokojowej wobec kwaśnego katalizatora, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, halogenek fosforu lub chlorowcowodór w postaci gazowej, bądź jego roztwór w rozpuszczalniku organicznym takim jak niższy alkohol alifatyczny, chlorowcoalkan lub niższy kwas karboksylowy.

Jako chlorowcoalkan stosuje się korzystnie chlorek metylenu. Jako niższy alkohol alifatyczny stosuje się korzystnie metanol. Jako halogenek fosforu stosuje się korzystnie trójbromek fosforu. Jako chlorowcowodór stosuje się korzystnie roztwór bromowodoru w kwasie octowym.

Ponadto nieoczekiwanie okazało się, że reakcje hydrolizy grup acyloksylowych w pozycjach 3 i 16 oraz bromowanie w pozycji 21 można prowadzić równocześnie w podanym wyżej środowisku podając dwuacylan bromofluoropochodnej o wzorze ogólnym 6 bromowaniu wobec podanego wyżej katalizatora kwaśnego, korzystnie z dodatkiem mocnego kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny, nadchlorowy, czy fosforowy.

W sposobie według wynalazku można dokonywać różnych modyfikacji, na przykład przez użycie innych rozpuszczalników, zmianę kolejności dodawania reagentów, dodawanie ich w postaci roztworów, zawiesin lub w fazie gazowej, bądź też zastosowanie reagentów równoważnych, jednak istota sposobu według wynalazku nie ulega przy tym zmianie.

Przykład I. a) Do zawiesiny 10 g octanu epoksypregnenolonu w 60 ml lodowatego kwasu octowego wdroplono roztwór bromowodoru w kwasie octowym i fosforowym otrzymany z 0,55 g fosforu czerwonego, 20 ml kwasu octowego, 0,6 ml wody i 1 ml bromu, sposobem opisanym w opisie patentowym nr 50408. Całość mieszano przez 2 godziny, po czym dodano 72 ml wody, osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano w ten sposób 11,5 g surowego 3-octanu 16β-bromo-3β,17α-dwuhydroksy-5-pregnen-20-onu o temperaturze topnienia 158°–161°C.

b) Do mieszaniny 23 ml bezwodnego fluorowodoru i 23 ml czterowodorofuranu dodano w temperaturze –60°C kolejno roztwór 4,38 g 1,3-dwu-

bromo-5,5-dwumetylohydantoiny w 230 ml chloroformu i roztwór 11,5 g związku otrzymanego w przykładzie Ia w 34,5 ml chloroformu. Całość mieszano w temperaturze –60°C przez 2 godziny, po czym mieszaninę wylano do 500 ml lodu, zobojętniono 25% wodą amoniakalną i produkt wyekstrahowano chloroformem. Ekstrakty chloroformowe odparowano i przekrystalizowano produkt z etanolu. Otrzymano 11 g (87,5% wydajności) 3-octanu 5α,16β-dwubromo-6β-fluoro-3β,17α-dwuhydroksypregnan-20-onu.

Analityczna próbka uzyskana przez krystalizację z etanolu wykazywała temperaturę topnienia 193°–195°C; $[\alpha]_D^{20}$ –32,2° (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₅H₃₃O₄FBr₂

Obliczono: C 50,01, H 6,02, F 3,44, Br 28,93

Otrzymano: C 50,28, H 6,38, F 3,64, Br 29,00

c) 11g związku otrzymanego w przykładzie Ib mieszano przez godzinę z 165 ml kwasu octowego, 55 ml bezwodnika octowego i 1,1 ml 72% kwasu nadchlorowego. Następnie mieszaninę wylano do 412,5 ml 10% roztworu octanu sodowego i całość mieszano, przez 1 godzinę. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 10,32 g 3,17α-dwuoctanu 5α,16β-dwubromo-6β-fluoro-3β,17α-dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 152°–154°C.

Analityczna próbka uzyskana przez krystalizację z metanolu wykazywała temperaturę topnienia 155° (161,5°–168°C); $[\alpha]_D$ –26,6° (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₅H₃₅O₄FBr₂

Obliczono: C 50,5 H 5,9, Br 26,9 F 3,2

Otrzymano: C 50,18, H 5,91, Br 26,99, F 3,08%

d) 10,8 g związku otrzymanego w przykładzie Ic, 108 ml kwasu octowego, 10,8 ml wody i 10,8 g octanu sodowego ogrzewano do wrzenia przez 30 minut. Następnie do mieszaniny dodano 300 ml wody, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,3 g surowego 3,16-dwuoctanu 5α-bromo-6β-fluoro-3β,16α,17α-trójhdroksypregnan-20-onu, który następnie przekrystalizowano z metanolu. Uzyskano 6,5 g czystego produktu o temperaturze topnienia 205°–207,5°C; $[\alpha]_D$ –55,5° (1%, CHCl₃).

e) 6,5 g powyższego związku rozpuszczono w 100 ml metanolu i 32,5 ml chloroformu, dodano 4,8 ml 60% kwasu nadchlorowego i mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 100 ml wody, oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem i wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 5,2 g surowego 5α-bromo-6β-fluoro-3β,16α,17α-trójhdroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 163/173°–181,5°C; $[\alpha]_D$ –58,6° (0,5% CH₃OH).

f) Do 5,2 g powyższego związku w 35 ml chloru metylenu i 15 ml metanolu dodano 0,75 ml roztworu bromu uzyskanego przez rozpuszczenie 0,73 ml bromu w 2,3 ml chlorku metylenu. Następnie przez mieszaninę przepuszczano przez około 10 minut strumień suchego chlorowodoru, dodano resztę roztworu bromu, po czym całość mieszano przez 45 minut. Pozostały nadmiar bromu zredukowano 10% roztworem siarczyny sodowego, mieszaninę zobojętniono 10% roztworem węgla-
so-

dowego i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 5,82 g surowego 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu. Po krystalizacji z metanolu uzyskano analityczną próbkę o temperaturze topnienia 163,5÷166°C i $[\alpha]_D^{22}$ — 28,20° (c = 0,25, 96% etanol).

Przykład II. a) Zawieszinę 10 g octanu epoksy-pregnenolonu w 100 ml lodowatego kwasu octowego wysycono w ciągu 1,5 godziny chlorowodorem. Następnie do uzyskanego roztworu dodano 100 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,8 g 3-octanu 16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksy-5-pregnen-20-onu o temperaturze topnienia 148÷155°: $[\alpha]_D$ — 38,7° (1% CHCl₃).

b) Do mieszaniny 17,6 ml 65% wodnego roztworu fluorowodoru i 88 ml chloroformu dodano w temperaturze —25°C 3,3 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i 8,8 g związku otrzymanego w przykładzie Ia. Całość mieszało w temperaturze —20°C przez okres 1 godziny, po czym wylano do 170 ml mieszaniny wody z lodem i zobojętniono wodą amoniakalną. Produkt wydzielono przez ekstrakcję chloroformem i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 7,85 g 3-octanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 172÷174°C.

Analityczna próbka uzyskana na drodze krystalizacji z etanolu wykazywała temperaturę topnienia 180,5÷181°C; $[\alpha]_D$ — 38,5° (1% CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₅H₃₃O₄FCIBr
Obliczono: C 54,4, H 6,55, F 3,74, Cl 6,93, Br 15,73
Otrzymano: C 54,39, H 6,7, F 3,94, Cl 7,19, Br 16,20

c) 7,85 g związku otrzymanego w przykładzie IIb mieszało przez 1 godzinę ze 120 ml lodowatego kwasu octowego, 19,5 ml bezwodnika octowego i 0,79 ml 60% kwasu nadchlorowego. Produkt wydzielono jak w przykładzie Ic i otrzymano 7,66 g 3,17-dwuoctanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu.

Analityczna próbka uzyskana przez krystalizację z metanolu wykazywała temperaturę topnienia 185÷191,5°C $[\alpha]_D$ — 30,9° (1% CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₅H₃₅O₅FCIBr
Obliczono: C 54,6%, H 6,37%, F 3,46%, Cl 6,45%, Br 14,6%

Otrzymano: C 54,54%, H 6,34%, F 3,1%, Cl 6,41%, Br 14,44%

d) 7,66 g związku otrzymanego w przykładzie IIc, 77 ml kwasu octowego, 7,7 ml wody i 7,7 g octanu sodowego ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 2 godziny, a następnie produkt wytrącono wodą. Po krystalizacji z eteru etylowego uzyskano 3,16-dwuoctan 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-on o własnościach fizycznych zgodnych z podanymi w przykładzie Id.

e) 2 g związku otrzymanego w przykładzie IId rozpuszczono w 30 ml metanolu i 10 ml chloroformu, dodano 1 ml 36% kwasu solnego i mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 30 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu

otrzymano 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-on o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie Ie.

f) 1 g związku otrzymanego w przykładzie IIe poddano bromowaniu tak jak w przykładzie If z tym, że jako katalizator zastosowano wodnian kwasu p-toluenosulfonowego w ilości 0,5 g. Otrzymano 5 α -21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-on o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie If.

Przykład III. a) Do mieszaniny 19 ml 65% wodnego roztworu fluorowodoru i 135 ml chloroformu dodano w temperaturze —15°C 4,57 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i następnie 10 g octanu epoksy-pregnenolonu. Całość mieszało w temperaturze —15°C przez 2 godziny po czym produkt wyizolowano tak jak w przykładzie IIb. Otrzymano 9,06 g 3-octanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-on o temperaturze topnienia 206,5°÷219°C i $[\alpha]_D^{24}$ — 16,6° (1% CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₃H₃₂O₄BrF
Obliczono: C 58,6%, H 6,8%, F 4,03%, Br 17%
Otrzymano: C 58,74%, H 6,7%, F 4,31%, Br 16,83%

b) Do mieszaniny 9 g związku otrzymanego w przykładzie IIIa i 72 ml lodowatego kwasu octowego dodano 9 ml 45% roztworu bromowodoru w kwasie octowym i całość mieszało przez 2 godziny. Następnie do zawiesziny dodano 80 ml wody. Wytrącony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 10,3 g 3-octanu 5 α ,16 β -dwubromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksypregnan-20-onu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie Ib.

c) 10,3 g powyższego związku przerobiono jak w przykładzie Ic i otrzymano 10,0 g 3,17-dwuoctanu 5 α ,16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu.

d) 10 g powyższego związku przerobiono jak w przykładzie Id i otrzymano 6 g 3,16-dwuoctanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu.

e) Do 6 g powyższego związku w 120 ml metanolu dodano 12 ml 25% roztworu chlorowodoru w metanolu i roztwór 0,84 ml bromu w 2,58 ml metanolu. Całość mieszało przez 2,5 godziny po czym nadmiar bromu zredukowano 10% roztworem siarczyny sodowej, zobojętniono mieszaninę 10% roztworem węgla sodowego i oddestylowano metanol pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony osad odsączono, przemyto, wodą i wysuszono. Otrzymano 5,65 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie If.

Przykład IV. 2 g octanu epoksy-pregnenolonu rozpuszczono w 27 ml chloroformu, roztwór schłodzono do —20°C, po czym dodano 3,8 ml 65% kwasu fluorowodorowego i 0,915 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny. Całość mieszało przez 2 godziny w temperaturze —20°C. Produkt wydzielono jak w przykładzie IIb i otrzymano 1,77 g 3-octanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu o własnościach podanych w przykładzie IIIa.

b) 1,75 g powyższego związku mieszało przez 2

godziny z 14 ml lodowatego kwasu octowego i 1,75 ml 45% roztworu bromowodoru w kwasie octowym. Następnie wklepiono 20 ml wody po czym produkt odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 2 g 3-octanu 5 α ,16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie IIIb.

c) 2 g powyższego związku rozpuszczono w mieszaninie 40 ml kwasu octowego i 40 ml bezwodnika octowego, dodano 1 g wodzianu kwasu p-toluenosulfonowego i całość pozostawiono na 24 godziny. Następnie mieszaninę wylano do 240 ml wody, mieszano 2 godziny, uzyskany osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Uzyskano 1,8 g 3,17-dwuocetanu, 5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, który był identyczny z uzyskanym w przykładzie Ic.

d) 1,8 g powyższego związku przerobiono jak w przykładzie Id i otrzymano 1,08 g 3,16-dwuocetanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie Id.

e) 1 g powyższego związku mieszało z 10 ml metanolu, 6 ml 8% roztworu chlorowodoru w metanolu i 0,5 ml stężonego kwasu solnego. Następnie wklepiono 1,0 ml roztworu bromu uzyskanego przez rozpuszczenie 0,32 ml bromu w 1,0 ml metanolu. Całość mieszało przez 4 godziny, po czym zredukowano nadmiar bromu 10% roztworem siarczyny sodowej, dodano 22 ml wody i wytrącony osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 0,95 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie If.

Przykład V. a) 2 g epoksypregnenolonu mieszało z 40 ml chlorku metylenu, schłodzone do -50°C, następnie dodano 4 ml 65% kwasu fluorowodorowego i 1,04 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny. Całość mieszało w temperaturze -50°C, w czasie 2 godzin, po czym produkt izolowano jak w przykładzie Ib. Po krystalizacji z 80% wodnego etanolu otrzymano 1,56 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 187÷189,5°C i $[\alpha]_D^{21}$ -21,7° (1% CHCl₃).

b) 1,56 g powyższego związku mieszało z 7,85 ml kwasu octowego i 4 ml roztworu bromowodoru w kwasie octowym otrzymanego jak w przykładzie Ia. Całość mieszało przez 2 godziny, po czym dodano 15 ml wody, wytrącony osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 1,75 g 5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 191÷195° i $[\alpha]_D^{21}$ -40,4° (0,4% CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₁H₃₁O₃Br₂F
Obliczone: C 49,4%, H 6,08%, Br 31,4%, F 3,73%
Otrzymano: C 49,39%, H 6,3%, Br 31,13%, F 4,03%

c) 1,75 g powyższego związku mieszało z 26,3 ml kwasu octowego, 8,75 ml bezwodnika octowego i 8,175 ml 70% kwasu nadchlorowego. Całość mieszało przez 1 godzinę, po czym wylano do 52,6 ml wody i następnie mieszało przez dalsze 30 minut. Wytrącony osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 1,83 g 3,17-dwuocetanu 5 α ,16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydrok-

sypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie Ic.

d) 1,83 g powyższego związku, 18,2 ml kwasu octowego i 1,83 g octanu sodowego ogrzewano do wrzenia w ciągu 30 minut w atmosferze azotu. Pod koniec ogrzewania dodano 0,2 g węgla aktywnego, po czym mieszaninę odsączono i wylano do 6 ml wody. Uzyskany osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 1,41 g produktu, który przekrystalizowano z metanolu i uzyskano 0,925 g 3,16-dwuocetanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie Id.

e) 0,9 g powyższego produktu przerobiono jak w przykładzie Ie z tym, że zastosowano 72% kwas nadchlorowy. Otrzymano 0,725 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu o własnościach zgodnych z podanymi w przykładzie Ie.

f) 0,72 g powyższego związku przerobiono jak w przykładzie If z tym, że jako katalizator reakcji użyto 45% roztwór bromowodoru w kwasie octowym w ilości 1,5 ml. Reakcję prowadzono przez 2,5 godziny, po czym produkt wydzielono jak w przykładzie If. Otrzymano 0,76 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie If.

Przykład VI. a) 5 g octanu epoksypregnenolonu przerobiono jak w przykładzie Ia i uzyskano 5,5 g 3-octanu 16 β -bromo-3 β ,17 α -dwuhydroksy-5-pregnen-20-onu.

b) Mieszaninę 5 ml 65 % roztworu kwasu fluorowodorowego i 30 ml chloroformu schłodzone do -20°C i następnie dodano kolejno 1,9 g dwubromantyny i 5 g związku otrzymanego w przykładzie VIa. Całość mieszało w ciągu 1,5 godziny w temperaturze -20°C po czym produkt wyodrębiono jak w przykładzie Ib. Otrzymano 4,78 g 3-octanu 5 α ,16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu.

Związek ten przerobiono dalej jak w przykładzie Ic, d i e i otrzymano 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β , 16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-on.

f) 1 g powyższego związku mieszało z 4 ml chlorku metylenu, 2 ml metanolu i 0,11 ml roztworu bromu przygotowanego jak w przykładzie If.

Następnie przy mieszanii wklepiono roztwór uzyskany przez rozpuszczenie 0,2 ml trójbromku fosforu w 8 ml chlorku metylenu i 2 ml metanolu. Po odbarwieniu mieszaniny reakcyjnej dodano dalsze 4 ml metanolu i 1,32 ml roztworu bromku przygotowanego jak w przykładzie If. Całość mieszało przez 45 minut, po czym zredukowano nadmiar bromu 10% roztworem siarczyny sodowej i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany osad odsączono, przemytą wodą i wysuszono. Otrzymano 1,06 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhydroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie If.

Przykład VII. a) 5 g octanu epoksypregnenolonu przerobiono jak w przykładzie IIa z tym, że reakcję prowadzono w chloroformie. Mieszaninę poreakcyjną zobojętniono 10% roztworem wę-

glanu sodowego, przemyto wodą i wysuszono siarczynem sodowym. Po odparowaniu chloroformu pozostałość przekrystalizowano z eteru i uzyskano 4,15 g 3-octanu 16 β -chloro-3 β ,17 α -dwuhydroksy-5-pregnen-20-onu identycznego z otrzymanym w przykładzie IIa.

b) Do mieszaniny 9,2 ml bezwodnego fluorowodoru i 9,2 ml czterowodorofuranu dodano w temperaturze -60°C kolejno roztwór 1,74 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny w 9,2 ml chloroformu i roztwór 4,15 g związku otrzymanego w przykładzie VIIa. Całość mieszano w temperaturze -60°C przez 1,5 godziny, po czym produkt wyizolowano jak w przykładzie IIb. Otrzymano 4,46 g 3-octanu 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie IIb.

Związek ten przerobiono dalej jak w przykładzie IIc i IID i otrzymano 3,16-dwuocetan 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-on.

c) 2 g powyższego związku przerobiono jak w przykładzie IIc z tym, że zamiast stężonego kwasu solnego zastosowano 70% kwas nadchlorowy w ilości 1,5 ml. Otrzymano 1,6 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie IIc.

d) Zawieszinę 1,6 g powyższego związku w 16 ml chlorku metylenu ogrzano przy mieszaniu do wrzenia prowadząc równocześnie naświetlanie lampą uy. Następnie dodano 0,184 ml roztworu bromu przygotowanego jak w przykładzie If i prowadząc dalej naświetlanie utrzymywano mieszaninę we wrzeniu do czasu jej odbarwienia. Następnie przerwano naświetlanie, dodano 1 ml metanolu i kontynuując ogrzewanie do wrzenia wklepiono 0,74 ml wyżej wymienionego roztworu bromu. Po upływie 1 godziny mieszaninę schłodzono do temperatury pokojowej, zredukowano nadmiar bromu 10% roztworem siarczyny sodowej i produkt wydzielono jak w przykładzie If. Otrzymano 1,81 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu identycznego z uzyskanym w przykładzie If.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 5 α ,21-dwubromo-6 β ,fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 1, epoksypregnenolonu lub jego acylanów, **znamienny tym**, że epoksypregnenolon lub jego acylan o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę acylową niższego kwasu karboksylowego o 1—3 atomach węgla, poddaje się w dowolnej kolejności działaniu chlorowcowodoru dla otwarcia pierścienia epoksydowego w pozycji 16 α ,17 α i bromofluorowaniu otrzymując poprzez związki o wzorach ogólnych 3 lub 3a związek o wzorze ogólnym 4, w których R₁ ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, związek o wzorze 4 poddaje się następnie reakcji acylowania, korzystnie za pomocą bezwodnika niższego kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym (R₂CO)₂O, w którym R₂ oznacza grupę alkilową o

1—3 atomach węgla, wobec katalizatora kwaśnego, otrzymując związek o wzorze ogólnym 5, w którym X i R₂ mają wyżej podane znaczenie, związek ten poddaje się następnie alkalicznemu przegrupowaniu w pozycjach 16, 17 za pomocą soli niższego kwasu karboksylowego z metalem alkalicznym, korzystnie w wodnym roztworze tego kwasu, otrzymując związek o wzorze ogólnym 6, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, związek ten poddaje się hydrolizie mocnym kwasem mineralnym, a otrzymany bromofluorotriol o wzorze 7 poddaje się bromowaniu, lub związek o wzorze ogólnym 6 poddaje się równoczesnej hydrolizie i bromowaniu, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję otwarcia pierścienia epoksydowego związku o wzorze ogólnym 2 lub 3a, w którym R₁ ma podane wyżej znaczenie, prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w kwasie octowym lub chloroformie, przy użyciu bezwodnego chlorowcowodoru lub jego roztworu, korzystnie bromowodoru w roztworze kwasu octowego w obecności kwasu fosforowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromofluorowanie związku o wzorze ogólnym 2 lub 3 w których R₁ i X mają podane wyżej znaczenie, prowadzi się działaniem bezwodnego fluorowodoru i N-bromopochodnej związku organicznego, stanowiącej źródło dodatniego jonu bromowego, w obecności zasady Lewisa w środowisku chlorowcoalkanu w temperaturze od -70° do 0°C korzystnie w temperaturze -50°C , lub działaniem wodnego roztworu fluorowodoru i N-bromopochodnej w środowisku chlorowcoalkanu w temperaturze od -50° do -20°C .

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako N-bromopochodną stosuje się korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoinę, jako zasadę Lewisa stosuje się korzystnie czterowodorofuran, a jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się korzystnie chlorek metylenu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie związku o wzorze ogólnym 4 prowadzi się korzystnie bezwodnikiem octowym w środowisku kwasu octowego w obecności kwasu p-toluenosulfonowego lub kwasu nadchlorowego w temperaturze pokojowej.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że alkaliczne przegrupowanie w pozycjach 16, 17 związku o wzorze ogólnym 5 prowadzi się korzystnie za pomocą octanu metalu alkalicznego w środowisku kwasu octowego, korzystnie z około 10% dodatkiem wody, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę związku o wzorze 6 prowadzi się wodnym roztworem mocnego kwasu mineralnego, korzystnie około 70% roztworem kwasu nadchlorowego, w rozpuszczalniku organicznym takim jak alkohol, chlorowcoalkan, cykliczny eter, korzystnie w mieszaninie metanolu i chloroformu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromowanie bromofluorotriolu o wzorze 7 prowadzi się bromem w chlorowcoalkanie, korzystnie w

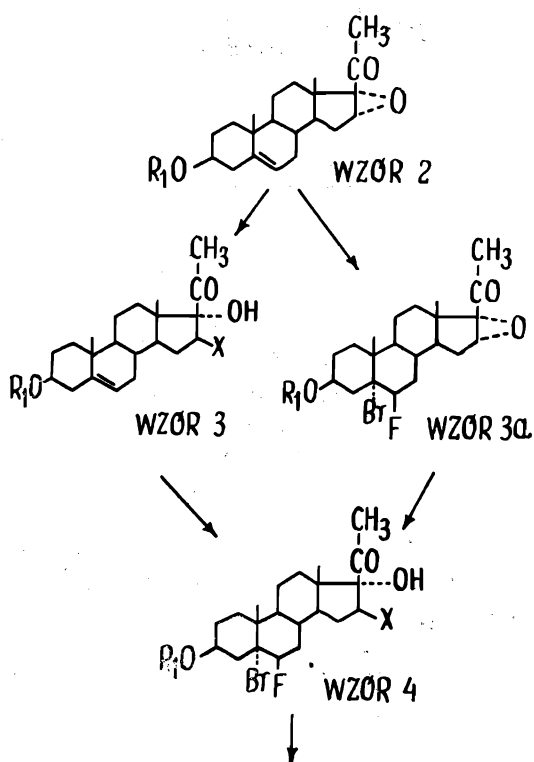
chlorku metylenu, oraz/lub w niższym alkoholu alifatycznym korzystnie w metanolu, w temperaturze 30—80°C, korzystnie w temperaturze około 40°C, przy czym korzystnie jest stosować naświetlanie promieniami uv.

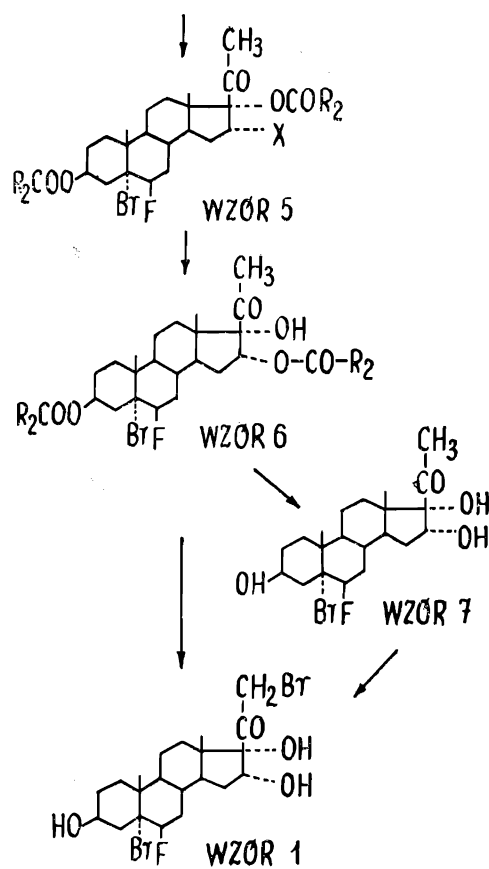
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromowanie bromofluorotriolu o wzorze 7, prowadzi się bromem w rozpuszczalniku organicznym z grupy chlorowcoalkanów, korzystnie w chlorku metylenu, oraz/lub w niższym alkoholu alifatycznym, korzystnie w metanolu wobec kwaśnego

katalizatora, takiego jak kwas p-toluenosulfonowy, chlorowcowodór w postaci gazowej, bądź roztworu w rozpuszczalniku organicznym, lub wobec halogenków fosforu.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że równoczesną hydrolizę i bromowanie związku o wzorze ogólnym 6 prowadzi się w środowisku chlorowcoalkanu oraz/lub niższego alkoholu alifatycznego wobec chlorowcowodoru, bądź jego roztworu, korzystnie z dodatkiem mocnego kwasu mineralnego.

SCHEMAT





SCHEMAT

