

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

109984

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.06.76 (P. 190290)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 09.05.77

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1981

Int. Cl².

C07J 17/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej (Warszawa)

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

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

Sposób wytwarzania

6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1, który stanowi produkt pośredni w syntezie cennych leków przeciwzapalnych, takich jak 16,17-acetonid 6a,9a-dwufluoro-11β,16a,17a,21-czterohydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion czyli acetonid fluocinolonu oraz jego 21-octanowa pochodna czyli fluocininid, z 5a,21-dwubromo-6β-fluoro-3β,16a,17a-trójhidroksypregnan-20-onu o wzorze 2.

Znany jest z opisu patentowego polskiego nr 78903 sposób wytwarzania 21-acetoksy-6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu (a więc 21-octanowej pochodnej związku o wzorze 1) z 5a,21-dwubromo-6β-fluoro-3β,16a,17a-trójhidroksypregnan-20-onu o wzorze 2, polegający na poddawaniu tej pochodnej najpierw reakcji wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową, prowadzonej za pomocą octanu metalu alkalicznego w środowisku niższego ketonu alifatycznego lub niższego alkoholu alifatycznego, w wyniku której otrzymuje się 21-acetoksy-5a-bromo-6β-fluoro-3β,16a,17a-trójhidroksypregnan-20-on o wzorze 3, który w celu przeprowadzenia układu 16a,17a-dwuhydroksylowego w układ 16a,17a-izopropylidenodwuoksyłowy poddaje się działaniu acetonu wobec silnego kwasu mineralnego jako katalizatora, po czym wytworzony 21-acetoksy-5a-bromo-6β-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-3β-hidroksypregnan-20-on o wzorze 4 utlenia się za pomocą związków chromu sześciowartościowego w środowisku rozpuszczalnika organicznego i otrzymuje się 21-acetoksy-5a-bromo-6β-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksypregnan-3,20-dion o wzorze 5, który następnie w celu przeprowadzenia równocześnie reakcji dehydrobromowania w pozycji 4, 5 i izomeryzacji fluoru o konfiguracji β w pozycji 6 poddaje się działaniu chlorowodoru lub jego roztworu w kwasie octowym w środowisku rozpuszczalnika organicznego i otrzymuje się 21-acetoksy-6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 7 czyli 21-octanową pochodną związku o wzorze 1. Łączna wydajność powyższych pięciu reakcji prowadzonych w czterech etapach wynosi 38,8% wydajności teoretycznej.

Znany jest również z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3107240 sposób otrzymywania związku o wzorze 1 z jego 21-octanowej pochodnej o wzorze 7. Autorzy powyższego opisu reakcji hydrolizy grupy acetoksyłowej w pozycji 21 prowadzą w ogólnie znany sposób a mianowicie za pomocą 1% metanolowego roztworu wodorotlenku potasowego z tym, że nie podają ani wydajności

reakcji, ani właściwości otrzymanego produktu, mimo że nie jest on znany w żadnej innej publikacji. Według znanych sposobów reakcję hydrolizy grupy acetoksyłowej w pozycji 21 w związkach steroidowych prowadzi się przy użyciu wodnego lub alkoholowego roztworu węglanu, wodorowęglanu lub wodorotlenku metalu alkalicznego lub kwasu mineralnego, zwłaszcza kwasu solnego, uzyskując 21-hydroksylową pochodną z wydajnością wynoszącą na ogół około 80% wydajności teoretycznej (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3174963; J. Fried, E. Sabo, J. Am. Chem. Soc. 79, 1130 (1957); Mettox, Kendall, J. Biol. Chem. 188, 287 (1951)). Tak więc, uwzględniając powyższą wydajność hydrolizy grupy 21-acetoksyłowej w związku o wzorze 7 oraz wydajność otrzymywania związku o wzorze 7 ze związku o wzorze 2 sposobem według polskiego opisu patentowego nr 78903 (38,8%), łączna wydajność otrzymywania związku o wzorze 1 wynosi około 31%.

Natomiast z publikacji P. Crabbe i współautorów (Bull. Soc. Chim. Belg. 70, 271 (1961)) znany jest fragment wyżej opisanej drogi syntezy dotyczący otrzymywania układu 6 α -fluoro- Δ^4 -3-ketonowego z 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksylowego. Autorzy cytowanej publikacji opracowali sposób otrzymywania 21-acetoksy-6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 7 (21-octanowej pochodnej związku o wzorze 1) z 21-acetoksy-5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 4, który najpierw poddaje się reakcji utleniania za pomocą odczynnika Jonesa w acetonie otrzymując 21-acetoksy-5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-pregnan-3,20-dion o wzorze 5 z wydajnością 90,0%, a następnie otrzymany produkt w celu przeprowadzenia równoczesnego dehydrobromowania w pozycji 4,5 i izomeryzacji fluoru w pozycji 6 poddają działaniu bezwodnego chlorowodoru w bezwodnym acetonie otrzymując związek o wzorze 7 z wydajnością 63%. Łączna wydajność powyższych trzech reakcji wynosi 56,7%.

W znanych sposobach 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 1 otrzymuje się z 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksy-20-onu o wzorze 2 w wyniku sześciu reakcji prowadzonych w pięciu etapach, przy czym zawsze wyodrębnia się pośredni produkt reakcji utleniania o wzorze 5, który jest związkiem nietrwałym i dlatego szczególnie niedogodnym przy otrzymywaniu w skali produkcyjnej. Przy przechowywaniu, jak też przy suszeniu, nawet w temperaturze pokojowej i pod zmniejszonym ciśnieniem ulega on samoistnemu częściowemu rozkładowi do żywicowatych substancji o zabarwieniu ciemnym co powoduje obniżenie wydajności związku o wzorze 7 i 1.

W znanych metodach reakcje równoczesnego dehydrobromowania w pozycji 4,5 oraz izomeryzacji fluoru o konfiguracji β w pozycji 6, a więc reakcje prowadzące do otrzymywania związku 7 ze związku 5, prowadzi się najczęściej za pomocą chlorowodoru, którym wysyca się mieszaninę substratu steroidowego o wzorze 5 i bezwodnego rozpuszczalnika organicznego, lub za pomocą działania na powyższą mieszaninę roztworem bromowodoru w kwasie octowym. Dla prawidłowego przebiegu powyższych reakcji konieczne jest precyzyjne określenie parametrów reakcji, głównie takich jak stężenie chlorowodoru w mieszaninie reakcyjnej, temperatury i czasu reakcji, bowiem przy stosowaniu zbyt łagodnych warunków uzyskuje się niski stopień przereagowania β -izomeru w α -izomer, natomiast przy stosowaniu zbyt ostrych warunków następuje rozkład substancji steroidowych, w szczególności łańcucha bocznego przy C₁₇. Przy stosowaniu roztworu bromowodoru w kwasie octowym łatwo ustalić optymalne parametry reakcji jednak odczynnik ten jest trudno dostępny. Natomiast bezwodny gazowy chlorowódor jest niedogodnym odczynnikiem do ustalenia optymalnych parametrów omawianych reakcji, bowiem przy jego stosowaniu trudno uzyskać określony stopień wysycenia mieszaniny reakcyjnej i dlatego proces zachodzi w sposób niepowtarzalny, w wyniku czego uzyskuje się produkty o różnej jakości i z różną wydajnością.

Ponadto, przy prowadzeniu powyższych reakcji w celu osiągnięcia wysokiego stopnia przereagowania β -izomeru w α -izomer, wymagane są bezwodne odczynniki, a zatem konieczne jest uprzednie odwadnianie zarówno chlorowodoru jak i rozpuszczalnika organicznego stosowanego jako środowisko reakcji, co szczególnie przy prowadzeniu procesu w skali przemysłowej jest technicznie niedogodne.

Okazało się, że dzięki częściowej zmianie drogi syntezy, wyeliminowaniu wyodrębniania nietrwałego produktu pośredniego 3-keto-5 α -bromo-6 β -fluorowej pochodnej o wzorze 5, zastosowaniu nie używanych dotychczas kwaśnych reagentów w reakcji izomeryzacji nowej 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze 6 oraz opracowaniu warunków umożliwiających prowadzenie kilku reakcji bez wyodrębniania produktów pośrednich, można otrzymać 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 1 z 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 2 w prostszy sposób, i ze znacznie wyższą wydajnością, niż przy stosowaniu znanych sposobów.

Tak więc lepsze efekty jakościowe i ilościowe uzyskuje się przy prowadzeniu syntezy poprzez 21-acetoksy-6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 6 jako produkt pośredni, którego sposób wytwarzania ani własności nie są dotychczas opisane w literaturze. Jest to związek trwały, łatwy do otrzymania w warunkach technicznych, stwierdzono bowiem, że powstaje w prosty sposób przez bezpośrednie dehy-

drobromowanie 3-keto-5 α -bromo-6 β -fluorowej pochodnej o wzorze 5 obecnej w mieszaninie po reakcji utleniania i z wysoką wydajnością wynoszącą około 90% w stosunku do 3 β -hydroksy-5 α -bromo-6 β -fluorowej pochodnej o wzorze 4. Okazało się bowiem, że jony chromowe zarówno sześci-, jak i dwu- i trójdodatnie obecne w mieszaninie po utlenieniu 3 β -hydroksy-5 α -bromo-6 β -fluorowej pochodnej o wzorze 4 nie przeszkadzają w prowadzeniu reakcji dehydrobromowania w pozycji 4,5 prowadzącej do otrzymania 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze 6.

Okazało się również, że dzięki zastosowaniu w reakcji izomeryzacji związku o wzorze 6 dotychczas nie używanych w tym celu kwaśnych reagentów można w łatwy sposób ustalić optymalne parametry, umożliwiające przeprowadzenie prawie jednokierunkowo reakcji izomeryzacji. Świadczy o tym uzyskanie wysokiego stopnia konwersji β -izomeru w α -izomer, wynoszącego 95-98%, jak też niska zawartość produktów ubocznych w surowym produkcie o wzorze 7.

Ponadto przy stosowaniu tych kwaśnych reagentów, które w zetknięciu z wodą rozkładają się, np. przy stosowaniu chlorowcopochodnych fosforu, można stosować jako środowisko reakcji uprzednio nieodwadniane techniczne rozpuszczalniki organiczne.

W konsekwencji zastosowania nowych kwaśnych reagentów uzyskuje się 21-acetoksy-6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 7 z odpowiedniej 6 β -fluorowej pochodnej o wzorze 6 w prosty technicznie sposób i z wysoką wydajnością wynoszącą około 90,0%.

Z porównania wydajności fragmentu syntezy opisanej przez Crabbego i współpracowników, dotyczącej otrzymywania związku o wzorze 7 ze związku o wzorze 4 wynika, że sposób według wynalazku umożliwia znaczne zwiększenie wydajności związku o wzorze 7 (z 56,7% do 73-76%).

Okazało się również, że proces otrzymywania związku o wzorze 1 ze związku o wzorze 2 można znacznie skrócić, a mianowicie stwierdzono, że poza reakcją utleniania i dehydrobromowania można prowadzić jednoetapowo również inne reakcje, np. reakcję wymiany i acetonidowania, jak też reakcje izomeryzacji i hydrolizy. Przy użyciu substancji wyjściowej o wysokim stopniu czystości oraz mając możliwość przeprowadzenia szybkiej i dokładnej kontroli postępu poszczególnych reakcji, np. metodą chromatografii cienkowarstwowej, syntezę związku 1 ze związku o wzorze 2 składającą się z 6 reakcji, można przeprowadzić tylko w dwóch etapach, a mianowicie w pierwszym etapie cztery reakcje (wymiana, acetonidowanie, utlenianie i dehydrobromowanie), prowadzące do otrzymania związku o wzorze 6 ze związku o wzorze 2, zaś w drugim etapie dwie następne reakcje (izomeryzacja i hydroliza), prowadzące do otrzymania związku o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku mieszaninę zawierającą związek o wzorze 3, uzyskaną po reakcji wymiany bromu w związku o wzorze 2 na grupę acetoksyłową, po oddzieleniu stałych substancji niesterydowych poddaje się działaniu acetonu wobec znanego katalizatora, korzystnie kwasu mineralnego, zwłaszcza kwasu nadchlorowego lub kwasu fluorowodorowego, lub tróchlorowcowej pochodnej fosforu, otrzymaną mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 4, ewentualnie wyodrębniony z niej związek o wzorze 4, poddaje się działaniu znanych środków utleniających, korzystnie związków chromu sześciowartościowego, otrzymaną mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 5, po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego, poddaje się działaniu znanego alkalicznego reagenta, korzystnie acylanu metalu alkalicznego, z otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej wyodrębnia się nowy związek o wzorze 6, który po ewentualnym oczyszczeniu poddaje się działaniu kwaśnego reagenta, po czym otrzymaną mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 7, ewentualnie wyodrębniony z niej związek o wzorze 7, poddaje się hydrolizie, korzystnie za pomocą alkoholowego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, a uzyskany produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

Jako kwaśny reagent stosuje się chlorowcowodór, ewentualnie w postaci roztworu w rozpuszczalniku organicznym, lub nie stosowany dotąd związek zawierający chlorowiec, taki jak chlorowcowa pochodna fosforu lub pochodna chlorowcotonylowa, roztwór tego związku w rozpuszczalniku organicznym; mieszaninę uzyskaną w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszaninę uzyskaną z tych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji tróchlorowcowej pochodnej fosforu lub roztwór powyższych mieszanin w rozpuszczalniku organicznym.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 1, dzięki zastosowaniu częściowo nowej drogi syntezy, eliminującej równocześnie wyodrębnianie labilnego produktu pośredniego o wzorze 5, oraz dzięki użyciu w reakcji izomeryzacji fluoru w nowym związku o wzorze 6 dotychczas nie stosowanych w tym celu kwaśnych reagentów, jak też dzięki ustaleniu optymalnych parametrów reakcji, umożliwiających jednoetapowe prowadzenie kilku reakcji, poza skróceniem procesu z pięciu etapów do 2-4 etapów, zmniejszeniem kosztów aparaturowych, energetycznych oraz kosztów robocizny, pozwala na równoczesny znaczny wzrost wydajności z około 30% do 48-57% w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

Przykład I. Mieszaninę 5 g 5a,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 16a,17a-trójhidroksypregnan-20-onu, 75 ml acetonu i 5 g octanu potasowego ogrzewano we wrzeniu w czasie 1-2 godzin. Postęp tej reakcji i następnych kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji wymiany bromu na grupę acyloksylową mieszaninę przesączono i odsączone sole przemyto acetonem. Przesącz połączone z przemywkami, schłodzone do temperatury 15-20°C i do powyższej mieszaniny przy mieszanii w atmosferze azotu dodano 0,8 ml roztworu uzyskanego w wyniku reakcji 1 g czerwonego fosforu z 1,9 ml bromu w 20 ml chloroformu i odsączenia nadmiaru fosforu. Całość mieszało w temperaturze 15-20°C w czasie 1-2 godzin. Po zakończeniu reakcji acetonidowania mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem węgla sodowego i wytrącono produkt wodą. Osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 4,9 g surowego 21-acetoksy-5a-bromo-6 β -fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-3 β ,16a,17a-trójhidroksypregnan-20-onu o wzorze 4 (94,6% wydajności), z którego po krystalizacji z mieszaniny metanol-woda otrzymano 4,4 g czystego chromatograficznie związku (84,9% wydajności w stosunku do związku o wzorze 2). 4,4 g powyższego związku rozpuszczono w acetonie, schłodzone roztwór do około 5°C i wkropiono powoli przy mieszanii roztwór odczynnika Jones'a w acetonie (przygotowany z 3 ml odczynnika Jones'a i 6 ml acetonu) do chwili uzyskania brunatnego zabarwienia mieszaniny, po czym kontynuowano mieszanie w czasie 20 minut. Następnie do mieszaniny dodano 22 ml etanolu i 4,4 g octanu sodowego i całość utrzymywano we wrzeniu w czasie 1 godziny, po czym dodano dwie objętości wody w stosunku do objętości mieszaniny i po schłodzeniu mieszaniny do około 10°C odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,4 g produktu (wydajność 91,1%), z którego po krystalizacji z acetonu-wody otrzymano 3 g 21-acetoksy-6 β -fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 6 o temperaturze topnienia 192-195°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232-234 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 286, $[\alpha]_D^{20} + 44,6^\circ$ (1%, CHCl_3), który jest związkiem nieopisanym w literaturze. Po rekrytylizacji z acetonu - etanolu uzyskano próbkę analityczną powyższego związku o temperaturze topnienia 194-195°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232-234 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 299; $[\alpha]_D^{20} + 45,3^\circ$ (1%, CHCl_3).

Analiza dla wzoru $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{F}$

Obliczono: C 67,51% H 7,63%

Otrzymano: C 67,40% H 7,47%

Do mieszaniny 3 g powyższego związku w 45 ml acetonu dodano 0,6 ml trójbromku fosforowego i całość mieszało w temperaturze około 20°C w czasie 3 godzin, po czym mieszaninę odpowietrzono azotem i dodano do niej 12 ml chloroformu. Następnie wkraplano do powyższej mieszaniny 2% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego tak aby pH mieszaniny w trakcie reakcji hydrolizy wynosiło 8-9 (mierzone papierkiem wskaźnikowym). Reakcję prowadzono w temperaturze około 15°C w atmosferze azotu w czasie około 1 godziny, kontrolując postęp hydrolizy metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym, podgęszczono do około 10 ml i dodano 100 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,4 g surowego produktu o wzorze 1 (wydajność 87,9%), z którego po oczyszczeniu za pomocą tlenku glinowego III^o aktywności według Brockmanna oraz węgla aktywnego i po krystalizacji z 75% etanolu otrzymano 1,9 g 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (o wzorze 1), wydajność 69,6%, o temperaturze topnienia 254-258°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 382, $[\alpha]_D^{20} + 118^\circ$ (1%, CHCl_3).

Po rekrytylizacji z etanolu otrzymano próbkę analityczną powyższego związku o temperaturze topnienia 255-256°C; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 397; $[\alpha]_D^{20} + 126,2^\circ$ (1%, CHCl_3).

Łączna wydajność powyższego związku o wzorze 1 z substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 47,6% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Proces otrzymywania 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z 10 g substancji wyjściowej o wzorze 2 prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że reakcję acetonidowania katalizowano 9 ml 65% kwasu fluorowodorowego. Otrzymano 3,9 g 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I, co stanowi 48,9% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

Przykład III. Mieszaninę 6 g substancji wyjściowej o wzorze 2, 3 g octanu potasowego i 120 ml acetonu ogrzewano w temperaturze wrzenia w czasie 60-90 minut. Postęp tej reakcji i następnych kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji wymiany bromu na grupę acyloksylową mieszaninę przesączono i odsączone sole przemyto acetonem. Do przesączu schłodzonego do około 15°C wkropiono przy mieszanii 1,5 ml 70% kwasu nadchlorowego i reakcję acetonidowania prowadzono w temperaturze 15-20°C w czasie 40-60 minut. Następnie mieszaninę zobojętniono 5% wodnym roztworem węgla sodowego, odbarwiono węglem aktywnym i wytrącono z niej produkt wodą. Po schłodzeniu uzyskanej zawiesiny do około

10°C odsączono osad przemyto go 30% wodnym roztworem acetonu, potem wodą i wysuszono. Otrzymano 5,6 g związku o wzorze 4 (wydajność 88,5%), który rozpuszczono w acetonie w temperaturze 15°C. Do powyższego roztworu wklepiono 36 ml odczynnika utleniającego (przygotowanego z 10 g trójtlenku chromowego i mieszaniny 10 ml wody i 90 ml kwasu octowego). Reakcję utleniania prowadzono w powyższej temperaturze w czasie 40-60 minut, po czym do mieszaniny dodano 5,6 g octanu sodowego i ogrzewano całość przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w czasie 1-2 godzin. Następnie do mieszaniny dodano dwie objętości wody w stosunku do objętości mieszaniny poreakcyjnej i po schłodzeniu jej do 10°C odsączono osad, przemyto 30% wodnym roztworem acetonem i wodą. Po wysuszeniu otrzymano 4,2 g związku o wzorze 6 (wydajność 88,5%), z którego po krystalizacji z acetonu-wody otrzymano 3,9 g (wydajność 82,2%) powyższego związku o temperaturze topnienia 192–194°C, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 286 \lambda$ CH_3OH 232–234 nm.

Otrzymany związek rozpuszczono w 8,6 ml chloroformu i wklepiono do mieszaniny 1,5 ml roztworu przygotowanego z 0,2 ml trójbromku fosforowego i 2 ml chloroformu. Powyższą mieszaninę utrzymywano w temperaturze 15-20°C w czasie 2 godzin, po czym odpowietrzono ją azotem, dodano 40 ml chloroformu i po wymieszaniu wklepiono odpowietrzony 2% metanолоwy roztwór wodorotlenku potasowego, tak aby pH mieszaniny w trakcie reakcji hydrolizy wynosiło 8-9. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu w temperaturze 15-20°C w czasie 40-90 minut kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym i podgęszczono do około 10 ml. Następnie do mieszaniny dodano 60 ml 20% wodnego etanolu i zagęszczono ją do około 50 ml. Uzyskaną zawiesinę pozostawiono na kilka godzin w lodówce, po czym osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,2 g surowego produktu (wydajność 90,3%), z którego po krystalizacji z acetonu – 65% etanolu uzyskano 2,5 g związku o wzorze 1 o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I (wydajność 70,55%).

Łączna wydajność 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21- hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu o wzorze 2 wynosi 52,2% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Z 10 g substancji wyjściowej o wzorze 2 prowadząc pracę w sposób opisany w przykładzie III otrzymano 7,1 g surowego produktu o wzorze 6 (wydajność 80,9%), z którego po krystalizacji otrzymano 6,6 g 21-acetoksy-6 β -fluoro- 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu (wydajność 75,2%). Związek powyższy poddano reakcjom izomeryzacji i hydrolizy prowadzonym w następujących warunkach:

a) Mieszaninę 6,6 g krystalizowanego związku o wzorze 6, 52 ml acetonu i 13,2 ml odczynnika otrzymanego w wyniku reakcji 3,1 g czerwonego fosforu z 20 g bromu i 3,5 ml wody prowadzonej w środowisku 110 ml kwasu octowego w temperaturze 15-20°C i odsączenia nieprzereagowanego fosforu mieszano w temperaturze około 20°C w czasie 5 godzin. Następnie do mieszaniny dodano 104 ml 5% wodnego roztworu siarczynu sodowego, odsączono wytrącony osad, przemyto go wodą i wysuszono. Otrzymano 6,35 g surowego produktu (wydajność 96,2%), z którego po maceracji acetonem uzyskano 5,75 g związku o wzorze 7 (wydajność 87,1%). Z przesączu po wysuszeniu wyodrębniono II rzut produktu, który poddano powtórnie izomeryzacji i otrzymano dodatkowo 0,35 g związku 7. Zawiesinę otrzymaną z 6,1 g powyżej otrzymanego związku 7 i 64 ml 1% metanолоwego roztworu wodorotlenku potasowego utrzymywano w temperaturze 0°C w atmosferze azotu w czasie 1 godziny, po czym mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym i do otrzymanego roztworu dodano wodę. Wytrącony produkt odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 5 g surowego produktu (wydajność 90,2%), z którego po oczyszczeniu za pomocą tlenku glinowego III° aktywności według Brockmanna i po krystalizacji z acetonu – heksanu otrzymano 4,05 g związku o wzorze 1 (wydajność 73,0%) o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I.

Łączna wydajność 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy- 21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu z substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 50,7% wydajności teoretycznej.

b) Mieszaninę 6,6 g krystalizowanego związku o wzorze 6, 99 ml acetonu i 1,3 ml trójbromku fosforowego mieszano w temperaturze 15-20°C w czasie 3 godzin, po czym do mieszaniny wklepiono 2% wodny roztwór siarczynu sodowego, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, potem etanolem i wysuszono. Otrzymano 6,3 g surowego produktu o wzorze 7 (wydajność 95,5%), który rozpuszczono w metanolu i po odpowietrzeniu azotem wkraplano do mieszaniny 1% metanолоwy roztwór wodorotlenku sodowego tak, aby pH mieszaniny w trakcie hydrolizy wynosiło 8-9. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze 15-20°C w czasie 60-90 minut. Następnie mieszaninę zobojętniono, odbarwiono węglem aktywnym, podgęszczono do około 20 ml i dodano wodę. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Po oczyszczeniu surowego produktu tlenkiem glinowym i po krystalizacji z chloroformu–etanolu otrzymano 4,0 g związku o wzorze 1 (wydajność 69,9%).

Łączna wydajność 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy- 4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 50% wydajności teoretycznej.

c) Mieszaninę 6,6 g krystalizowanego związku o wzorze 6, 13,2 ml chloroformu i 2,7 ml odczynnika przygotowanego z 0,4 ml chlorku tionylu rozpuszczonego w 3 ml chloroformu mieszano w temperaturze 10-15°C w czasie 2 godzin po czym do mieszaniny wkropiono 48 ml 75% etanolu i utrzymywano ją w temperaturze 5-10°C w czasie 20 minut. Następnie odsączono osad, przemyto go wodą i wysuszono. Otrzymano 5,75 g związku 7 (wydajność 87,1%). Z przesączu po zagęszczeniu wyodrębniono II-gi rzut produktu, z którego zregenerowano w sposób opisany w punkcie a) 0,25 g związku o wzorze 7. 6,0 g wyżej otrzymanego związku 7 rozpuszczono w 60 ml chloroformu, roztwór odpowietrzono azotem i wkraplano do niego przy mieszaniu 0,5% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego, tak aby pH mieszaniny w trakcie reakcji wynosiło 8-9. Reakcję prowadzono w czasie 40 minut w temperaturze 15-20°C, po czym mieszaninę zobojętniono, odbarwiono węglem aktywnym, zagęszczono do około 10 ml, dodano 100 ml 20% etanolu i zagęszczono do około 80 ml. Uzyskaną zawiesinę po schłodzeniu przesączono, osad przemyto 20% etanolem, potem wodą i wysuszono. Po krystalizacji powyższego osadu z acetonu – benzyny o temperaturze wrzenia 40–60°C uzyskano 4,20 g związku o wzorze 1 o własnościach zbliżonych do podanych w przykładzie I (wydajność 75,7%).

Sumaryczna wydajność 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy- 4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 52,6% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 10 g substancji wyjściowej o wzorze 2 poddano procesowi w warunkach opisanych w przykładzie IVc z tym, że mieszaninę otrzymaną po reakcji izomeryzacji fluoro- zawierającą związek o wzorze 7 poddano bezpośrednio reakcji hydrolizy. W tym celu mieszaninę otrzymaną po izomeryzacji odpowietrzono, dodano do niej 66 ml chloroformu i wkropiono 1% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego, tak aby pH mieszaniny wynosiło 8-9. Reakcję prowadzono w temperaturze 10-15°C, w atmosferze azotu w czasie 1-2 godzin kontrolując postęp reakcji hydrolizy metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę zobojętniono, odbarwiono węglem aktywnym, zagęszczono i produkt wytrącono wodą. Uzyskaną zawiesinę po schłodzeniu do 10°C przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Po krystalizacji powyższego osadu z acetonu – 40% etanolu otrzymano 4,3 g związku o wzorze 1 o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I.

Sumaryczna wydajność 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy- 4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 53,8% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Proces otrzymywania związku o wzorze 1 z 10 g substancji wyjściowej o wzorze 2 prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie V, z tym, że w reakcji izomeryzacji 6,6 g związku o wzorze 6 stosowano 16,5 ml odczynnika otrzymanego w wyniku reakcji 1 g czerwonego fosforu z 1,9 ml bromu w 80 ml chloroformu prowadzonej w temperaturze 15–20°C i odsączenia nadmiaru nieprzereagowanego fosforu, a w reakcji hydrolizy stosowano 2% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego. Otrzymano w ten sposób 4,32 g 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20 dionu o wzorze 1 co stanowi 54% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

Przykład VII. Proces otrzymywania związku o wzorze 1 prowadzono analogicznie jak w przykładzie VI z tym, że reakcję izomeryzacji 6,6 g związku o wzorze 6 prowadzono w 40 ml acetonu przy użyciu 7 ml 7% roztworu chlorowodoru w lodowatym kwasie octowym dodano w dwóch porcjach co godzinę. Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia w czasie 2 godzin, po czym uzyskaną zawiesinę schłodzono do 15°C i obecny w niej związek o wzorze 7 poddano hydrolizie w analogiczny sposób jak w przykładzie VI, z tym że stosowano 3% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego.

Otrzymano 3,90 g 6a-fluoro-16a,17a-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy- 4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1, o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I. Stanowi to 48,8% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

Przykład VIII. Mieszaninę 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2, 75 ml acetonu i 2,5 g octanu potasowego ogrzewano we wrzeniu przy mieszaniu w czasie 1 godziny, po czym schłodzono mieszaninę do 20-30°C, dodano do niej 225 ml wody i schłodzono do około 10°C. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 4,56 g związku o wzorze 3 (wydajność 95,0%). Do mieszaniny powyższego związku w 90 ml acetonu w temperaturze 15-20°C, w atmosferze azotu przy mieszaniu wkropiono 1,2 ml 70% kwasu nadchlorowego i kontynuowano mieszanie w czasie 40-60 minut (postęp tej reakcji i następnych kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej), po czym do mieszaniny wkropiono 30 ml odczynnika utleniającego przygotowanego w sposób opisany w przykładzie III i całość mieszano w czasie 30-60 minut. Po zakończeniu reakcji utleniania do mieszaniny dodano 2 g siarczynu sodowego oraz 4,6 g octanu sodowego i ogrze-

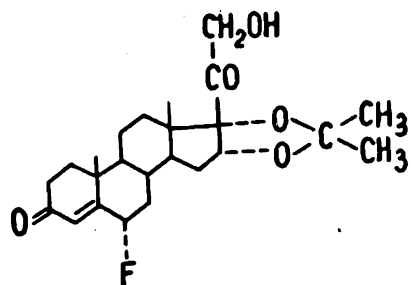
wano ją we wrzeniu w czasie 60-90 minut. Następnie do mieszaniny dodano wodę i oddestylowano aceton. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,64 g surowego produktu (wydajność 87,2%), z którego po krystalizacji z chloroformu – 75% etanolu otrzymano 3,4 g związku o wzorze 6 (wydajność 81,5%), który poddano reakcji izomeryzacji i hydrolizy w sposób analogiczny jak podano w przykładach III, IVc, V, VI. Otrzymano 2,05 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 o własnościach zbliżonych do podanych w przykładzie I co stanowi 51,3 – 55,1% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

Przykład IX. Mieszaninę 10 g substancji wyjściowej o wzorze 2, 200 ml acetonu i 5 g octanu potasowego ogrzewano w temperaturze wrzenia w czasie 60-90 minut. Postęp tej reakcji i następnych kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej. Następnie mieszaninę przesączono i oddzielone sole przemyto acetonem. Do uzyskanego roztworu przy mieszaniu w temperaturze 15-20°C, w atmosferze azotu wdroplono powoli 3 ml 60% kwasu nadchlorowego i kontynuowano mieszanie w czasie 40-80 minut, po czym dodano 65 ml odczynnika utleniającego przygotowanego w sposób opisany w przykładzie III i mieszano całość w temperaturze około 20°C w czasie 40-60 minut. Następnie do mieszaniny dodano 7 g siarczynu sodowego i 10 g octanu sodowego i ogrzewano całość przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w czasie 1-2 godzin, po czym do mieszaniny dodano wodę i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem aceton. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 7,9 g surowego produktu (wydajność 88,8%), z którego po oczyszczeniu węglem aktywnym i krystalizacji z acetonu–wody otrzymano 6,84 g związku o wzorze 6 (wydajność 77,0%), który poddano reakcji izomeryzacji i hydrolizy w sposób opisany w przykładach III, IV, V, VI. Otrzymano 4,15-4,5 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1, co stanowi 52-56,4% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2.

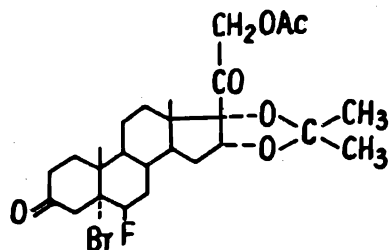
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β ,16 α , 17 α -trójhidroksypregnan-20-onu o wzorze 2 przez wymianę bromu na grupę acetoksyłową, przekształcenie układu 16 α ,17 α -diolowego w układ 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksyłowy, utlenianie grupy 3 β -hydroksylowej do grupy 3-ketonowej, dehydrobromowanie w pozycji 4,5 z równoczesną izomeryzacją fluoru o konfiguracji β w pozycji 6 oraz hydrolizę grupy 21-acetoksyłowej, z n a m i e n n y t y m, że mieszaninę zawierającą związek o wzorze 3, uzyskaną po reakcji wymiany bromu w związku o wzorze 2 na grupę acetoksyłową, po oddzieleniu stałych substancji niesterydowych poddaje się działaniu acetonu wobec znanego katalizatora, otrzymaną mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 4, ewentualnie wyodrębniony z niej związek o wzorze 4, poddaje się działaniu znanych środków utleniających, otrzymaną mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 5, po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego, poddaje się działaniu znanego alkalicznego reagenta, korzystnie acylanu metalu alkalicznego, z otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej wyodrębnia się nowy związek o wzorze 6, który po ewentualnym oczyszczeniu poddaje się działaniu kwaśnego reagenta, po czym mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 7, ewentualnie wyodrębniony z niej związek o wzorze 7, poddaje się hydrolizie, korzystnie za pomocą alkoholowego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, a uzyskany produkt wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

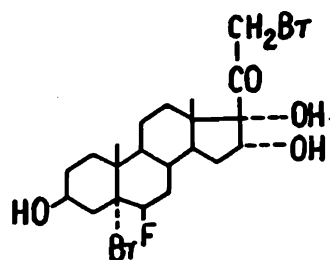
2. Sposób według zastrz. 1, z a m i e n n y t y m, że jako kwaśny reagent stosuje się chlorowcowodór, ewentualnie w postaci roztworu w rozpuszczalniku organicznym, lub związek zawierający chlorowiec, z którego w wyniku rozkładu zwłaszcza w zetknięciu z wodą tworzy się chlorowcowodór, taki jak chlorowcowa pochodna fosforu lub pochodna chlorowcotonyłowa, roztwór tego związku w rozpuszczalniku organicznym, mieszaninę uzyskaną w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszaninę uzyskaną z tych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójklorowcowej pochodnej fosforu lub roztwór powyższych mieszanin w rozpuszczalniku organicznym.



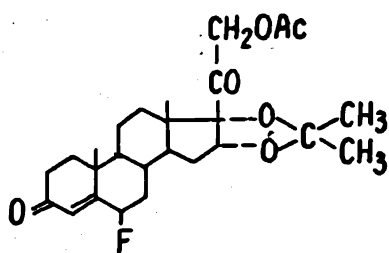
WZOT 1



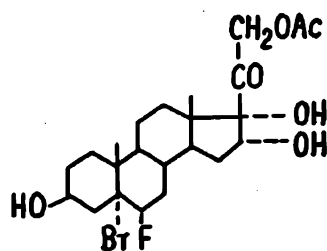
WZOT 5



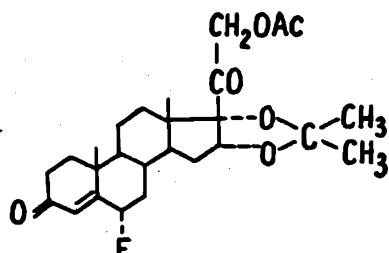
WZOT 2



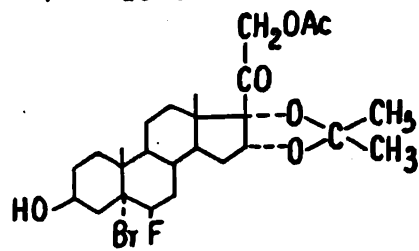
WZOT 6



WZOT 3



WZOT 7



WZOT 4