

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67922

Patent dodatkowy
do patentu _____

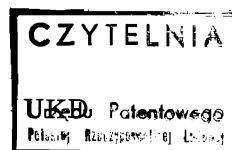
Zgłoszono: 10.VIII.1967 (P 122 144)

Pierwszeństwo: 11.VIII.1966 dla zastrz. 1
13.V.1967 dla zastrz. 2
Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 10.XII.1973

KL. 12o,25/05

MKP C07c 169/34



Właściciel patentu: Schering AG, Bergkamen (Niemiecka Republika
Federalna i Berlin Zachodni)

Sposób otrzymywania 21-fluoro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 21-fluoro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienów o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, gdzie X oznacza atom fluoru albo chloru, a R resztę fizjologicznie tolerowanego kwasu.

Otrzymywanie związków następuje w ten sposób, że albo a) estryfikuje się odpowiednie 6-chlorowco-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien 17 α -01-3,20-diony, albo b) traktuje się ester 21-fluoro-6,7-epoksy-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -01-3,20 - dionu kwasem HX, gdzie X ma wyżej podane znaczenie, mocnym kwasem, szczególnie kwasem chlorowodorowym, odszczepia się wodę oraz, o ile pierścień 1,2 α -metylenowy zostanie przy tym równocześnie otwarty, odtwarza się go przez działanie zasadą organiczną albo tlenkiem glinu.

Jako reszty kwasowe R wchodzi w rachubę reszty fizjologicznie tolerowanych kwasów.

Korzystne są kwasy mające do 15 atomów węgla, szczególnie niższe i średnie alifatyczne kwasy karboksylowe. Kwasy mogą być także nienasycone, rozgałęzione, wielozasadowe, lub podstawione w zwykły sposób np. grupami hydroksylowymi lub aminowymi albo atomami chlorowca.

Odpowiednie są także kwasy cykloalifatyczne, aromatyczne, mieszane aromatyczno-alifatyczne lub heterocykliczne, które także mogą być podstawione we właściwy sposób. Dalej wchodzi w rachubę zwykłe kwasy nieorganiczne, jak np. kwas siarkowy i fosforowy.

2

Estryfikacja według a) może być przeprowadzona znanymi sposobami. Należy wymienić zwłaszcza reakcję z bezwodnikami kwasowymi w obecności kwasu, reakcję Schottena-Baumanna albo reakcję z pożądanym kwasem w obecności bezwodnika kwasu trójfluorooctowego.

Reakcja 6,7-epoksydu z kwasem HX według b) zachodzi w znany sposób.

Zależnie od znaczenia X w produkcie końcowym poddaje się 6,7-epoksyd reakcji z kwasem chloro- albo fluorowodorowym w obecności obojętnego rozpuszczalnika w wyższej lub niższej temperaturze korzystnie w około $-60 + 50^{\circ}\text{C}$, zwłaszcza w temperaturze pokojowej. Jako obojętne rozpuszczalniki wchodzi np. w rachubę: kwasy karboksylowe, jak kwas octowy, węglowodory jak heksan, chlorowane węglowodory jak chlorek metylenu i chloroform, albo etery, jak dioksan i czterowodorofuran. Dla otwarcia epoksydu kwasem fluorowodorowym jako rozpuszczalnik także dwumetyloformamid jest szczególnie odpowiedni. Otrzymane początkowo 6,7-chlorowcohydryny traktuje się w celu odszczepienia wody z jednoczesnym wytworzeniem ugrupowania 6-chlorowco- Δ^6 -mocnym kwasem, na przykład kwasem chlorowodorowym w kwasie octowym. W przypadku wprowadzania ugrupowania 6-chloro- Δ^6 w korzystnej formie sposobu według wynalazku otwarcie epoksydu i odszczepienie wody kwasem chlorowodorowym może także nastąpić w jednym etapie.

Przy reakcji z kwasem chlorowodorowym może nastąpić także addycja kwasu do grupy 1,2 α -metylenowej, przy czym powstaje odpowiedni związek 1 α -chlorometylowy. W celu odtworzenia pierścienia cyklopropanowego traktuje się potem tak otrzy-

many produkt początkowy zasadą organiczną taką jak kolidyna, lutydyna, pirydyna itd. Odtworzenie pierścienia cyklopropanowego następuje przeważnie w temperaturze wrzenia zastosowanej zasady. Pożądane zamknięcie pierścienia na

związek 1,2 α -metylenowy może jednak nastąpić podczas samego sączenia rozpuszczonego w rozpuszczalniku organicznym związku 1-chlorometylowego

przez tlenek glinu, przez co staje się zbędne stosowanie podwyższonych temperatur. Nowe estry wy-

kazują niespodzianie silne działanie gestagenne, zwłaszcza przy podawaniu doustnym. Tablica 1 wy-

kazuje wyższość nowych związków na przykładzie octanu 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion-17 α -olu (I).

Jako substancja porównawcza służy bardzo podobny strukturalnie oraz bardzo już silnie gestagenie czynny 6-chloro-1,2- α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octan (II).

Działanie gestagenne zostało sprawdzone za pomocą testu Clauberga.

Szczególną zaletą nowych estrów jest dalej to, że nie wykazują one praktycznie działania antyandrogennego (tablica 1), które jest bardzo szkodliwym działaniem ubocznym bardzo wielu gestagenów.

Działanie antyandrogenne sprawdzono na wykastrowanych samcach szczura o wadze około 100 g. Zaczynając w tydzień po kastracji, podawano substancję badaną w stopniowanych dawkach w ciągu 7 dni. W tym samym okresie zwierzęta otrzymywały codziennie 0,1 mg propionianu testosteronu

podskórnie, 8 dnia szczury te zabito i określono wagę pęcherzyków nasiennych i prostaty. Jako WD₅₀ oznaczono taką dawkę dzienną, która redukuje o połowę wagę organu, spowodowaną samym propionianem testosteronu.

Tablica 1

Substancja	Działanie gestagenne wartość progowa	Działanie antyandrogenne WD ₅₀ pęcherzyk nasienny WD ₅₀	Prostata
I	1—3 γ	1 mg	1 mg
II	10 γ	0,25 mg	0,22 mg

Główną dziedziną zastosowania środków czynnych według otrzymanych sposobów wynalazku jest leczenie następujących zaburzeń ginekologicznych: pierwotny brak miesiączki i wtórny brak miesiączki o dłuższym czasie trwania, zaburzenia cyklu przy niewystarczającej czynności ciała żółtego, zapalenie błony macicznej, hypoplazja macicy, zaburzenia przedmenstruacyjne i zaburzenia wydzielania gruczołu piersiowego. Dawkowanie następuje odpowiednio do tego, jak ciężki jest przypadek choro-

by. Ogólnie biorąc będzie się podawać dziennie od 5 do 100 mg substancji czynnej.

Sporządzanie specyfików leczniczych następuje w zwykły sposób, przy czym przerabia się substancje czynne z odpowiednimi dodatkami, nośnikami i substancjami poprawiającymi smak. Do podawania doustnego nadają się szczególnie tabletki, drażetki, kapsułki i roztwory.

Korzystne są następujące sposoby przygotowania nowych substancji czynnych:

Otrzymywanie materiałów wyjściowych.

A. Nowy 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion może być otrzymany w następujący sposób: 20,0 g 6-chloro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu (otrzymanego według patentu NRF nr 1.189.991) i 1,07 g α, α' -azodwuzobutyronitrylu rozpuszcza się w 250 ml absolutnego czterowodorofuranu i 250 ml absolutnego metanolu. Dodaje się potem 37 g tlenku wapniowego oraz wkrapla się mieszając, 1/3 roztworu jodu, sporządzonego z 30,9 g jodu, 100 ml absolutnego czterowodorofuranu i 100 ml absolutnego metanolu. Po 30 minutach dodaje się pozostałe 2/3 roztworu jodu oraz w 30-minutowych odstępach dodaje się dwukrotnie po 18,5 g tlenku wapniowego. Po całkowitym czasie trwania reakcji 4 godziny oddziela się tlenek wapniowy i dobrze wymywa chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się roztworem tiosiarczanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Tak otrzymany surowy 6-chloro-21-jodo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion rozpuszcza się w 500 ml acetonu, zadaje się 143 ml trójetyloaminy i 93 ml lodowatego kwasu octowego i ogrzewa przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, a potem przez 2 godziny pozostawia w temperaturze pokojowej. Potem miesza się z wodą z lodem, odsysa wytrącony osad, rozpuszcza w chlorku metylenu i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostającą po odparowaniu do sucha pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i otrzymuje się 15,5 g 6-chloro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-21-diol-3,20-dion-21-octanu w postaci oleju. Rozpuszcza się go w 150 ml chlorku metylenu i 150 ml metanolu, zadaje w 0—5°C roztworem 1,65 g wodorotlenku potasowego w 60 ml metanolu i miesza przez 80 minut. Po zubożeniu lodowatym kwasem octowym rozcieńcza się chlorkiem metylenu, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostającą po odparowaniu do sucha pozostałość przekształca się z octanu etylu i otrzymuje się 9,8 g 6-chloro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-21-diol-3,20-dionu o temperaturze topnienia 230,5 do 233,5°C (z rozkładem). UV: $\epsilon_{282} = 17\ 000$. 5,0 g tak otrzymanego związku rozpuszcza się w 100 ml absolutnej pirydyny. Mieszając i chłodząc lodem zadaje się roztworem 4 ml chlorku kwasu metanosulfonowego w 10 ml chloroformu i miesza przez 3 godziny. Następnie rozkłada się nadmiar chlorku kwasowego wodą z lodem. Roztwór rozcieńcza się chloroformem, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu do sucha i roztarciu z eterem izopropylowym otrzymuje się 5,25 g 6-chloro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dion-21-mezy -

lanu o temperaturze topnienia 173 do 175°C (z rozkładem). Miesza się go w 275 ml dwumetyloformamidu z 8,29 g kwaśnego fluorku potasowego przez 18 godzin w 110°C. Miesza się z wodą z lodem, ekstrahuje chlorkiem metylenu, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostająca pozostałość chromatografuje się na żelu krzemowym i otrzymuje się 2,1 g 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu o temperaturze topnienia 249,5 do 253°C.

UV: $\epsilon_{262} = 17\ 300$.

B. Dotąd w literaturze nie opisywane 6,7-epoksydy można otrzymać w następujący sposób:

a) 30,0 g 1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu i 1,6 g α,α' -azodwizobutyronitrylu rozpuszcza się w 375 ml absolutnego czterowodorofuranu i 375 ml absolutnego metanolu. Dodaje się potem 55 g wapniowego i wkrapla się, mieszając, 1/3 roztworu jodu, sporządzonego z 46 g jodu, 150 ml absolutnego czterowodorofuranu i 150 ml absolutnego metanolu. Po 30 minutach dodaje się pozostałe 2/3 roztworu jodu i w 30-minutowych odstępach dodaje się dwukrotnie po 28 g tlenu wapniowego. Po całkowitym czasie reakcji 4 godzin oddziela się tlenek wapniowy i dobrze wymywa chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się roztworem tiosiarczanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Tak otrzymany surowy 21-jodo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion rozpuszcza się w 750 ml acetonu, zadaje 215 ml trójetyloaminy i 140 ml lodowatego kwasu octowego i ogrzewa przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, a potem pozostawia na 2 godziny w temperaturze pokojowej. Potem miesza się z wodą z lodem, odsysa wytrącony osad, rozpuszcza w chlorku metylenu i suszy nad siarczanem sodowym. Pozostająca po odparowaniu do sucha pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym i otrzymuje się 22 g 1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dion-21-octan w postaci oleju. Rozpuszcza się go w 225 ml chlorku metylenu i 225 ml metanolu, zadaje w 0–5°C roztworem 2,5 g wodorotlenku potasowego w 90 ml metanolu i miesza przez 80 minut. Po zubożeniu lodowatym kwasem octowym rozcieńcza się chlorkiem metylenu, przemywa wodą i suszy nad siarczanem sodowym.

7,5 g tak otrzymanego 1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dionu rozpuszcza się w 150 ml absolutnej pirydyny, zadaje, mieszając i chłodząc lodem, roztworem 6 ml chlorku kwasu metanosulfonowego w 15 ml chloroformu i miesza przez 3 godziny. Potem rozkłada się nadmiar chlorku kwasowego wodą z lodem. Roztwór rozcieńcza się chloroformem, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu do sucha otrzymuje się 7,1 g 1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-dion-21-mezylanu. Miesza się je w 400 ml dwumetyloformamidu z 12 g kwaśnego fluorku potasowego przez 18 godzin w 110°C. Miesza się z wodą z lodem, ekstrahuje chlorkiem metylenu, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostająca pozostałość chromatografuje

się na żelu krzemionkowym i otrzymuje się 3,1 g 21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu o temperaturze topnienia 231 do 235°C.

UV: $\epsilon_{282} = 20\ 100$.

b) Związek ten estyfikuje się następnie znanymi sposobami w pozycji 17.

c) Na 5,0 g 21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acylanu w 250 ml dioksanu działa się mieszając 5,0 g N-bromosukcynimidu, 50 ml wody i 5 ml 70%-owego kwasu nadchlorowatego. Po upływie 75 minut czasu reakcji w temperaturze pokojowej zadaje się roztwór wodą zawierającą siarczyn sodowy, odsysa się wytrącony osad, przemywa wodą i suszy. Tak otrzymany 21-fluoro-7 α -bromo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-6 β -ol-17-diol-3,20-dion-17-acylan rozpuszcza się w 40 ml metanolu, zadaje się roztworem 2,5 g węglanu potasowego w 4 ml wody i ogrzewa przez 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Potem zubożętnia się roztwór reakcyjny lodowatym kwasem octowym i zagęszcza się w znacznym stopniu w próżni. Po strąceniu wodą z lodem odsysa się wytrącony osad, przemywa i suszy. Otrzymuje się około 2,5 g 21-fluoro-6,7 β -oksydo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acylan.

d) 21-fluoro-6,7 α -oksydo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 β -ol-3,20-dion-17-acylan.

10 g 21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-acylan rozpuszcza się w 60 ml chlorku etylenu i zadaje się, mieszając, roztworem 12 g kwasu m-chlorobenzoowego w 35 ml eteru.

Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 5 dni w temperaturze pokojowej, rozcieńcza potem chlorkiem metylenu i przemywa fazę organiczną kolejno roztworem siarczanu żelazawego, słabo zakwaszonym kwasem siarkowym, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą. Po suszeniu i odparowaniu w próżni otrzymuje się około 9 g 21-fluoro-6,7 α -oksydo-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-acylanu.

Przykład 1. 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octan.

700 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu miesza się w 14 ml bezwodnika kwasu octowego z 350 mg kwasu p-toluenosulfonowego przez 17 godzin w temperaturze pokojowej. Potem miesza się z wodą z lodem z pirydyną, odsysa wytrącony osad, rozpuszcza w chlorku metylenu i przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu do sucha przekształtuje się z octanu etylu, otrzymując 605 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu o temperaturze topnienia 193 do 194,5°C.

UV: $\epsilon_{281} = 17\ 100$.

Przykład II. 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-propionian.

100 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu miesza się w 1 ml bezwodnika kwasu propionowego z 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego przez 3 dni w temperaturze 37°C. Po następującej potem destylacji z parą wodną i ekstrakcji eterem suszy się fazę organiczną nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Po-

zostałość przekrystalizowuje się z eteru izopropylowego i otrzymuje się 81 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-propionianu o temperaturze topnienia 170–172°C.

UV: $\epsilon_{282} = 17\,000$.

Przykład III. 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-maślan.

100 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dionu miesza się w 1 ml bezwodnika kwasu masłowego z 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego przez 3 dni w temperaturze 37°C. Po oczyszczeniu jak opisano w przykładzie II, otrzymuje się przekrystalizowane z eteru izopropylowego 95 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-maślanu o temperaturze topnienia 173,5 do 174°C.

UV: $\epsilon_{281} = 16\,800$.

Przykład IV. 100 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion miesza się w 1 ml bezwodnika kwasu kapronowego z 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego przez 4 dni w temperaturze 37°C. Po oczyszczeniu jak opisano w przykładzie II, otrzymuje się kapronian 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-kapronian w postaci oleju.

UV: $\epsilon_{282} = 17\,000$.

Przykład V. 500 mg 21-fluoro-6,7 α -oksydo-1,2 α -metyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu (temperatura topnienia 225–228°C) rozpuszcza się w 25 ml lodowatego kwasu octowego. Roztwór nasycza się w temperaturze pokojowej gazowym chlorowodorem i pozostawia przez 16 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrąca się wodą z lodem, odsysa się osad i rozpuszcza go w chlorku metylenu. Fazę organiczną przemycia się roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą do odczynu obojętnego, suszy i odparowuje w próżni do sucha. Tak otrzymany surowy 6-chloro-21-fluoro-1 α -chlorometylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octan rozpuszcza się w 20 ml kolidyny i ogrzewa przez 20 minut w atmosferze azotu do wrzenia. Po rozcieńczeniu eterem przemycia się rozcieńczonym kwasem solnym, roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Z 11%–15% acetonu (pentanu otrzymuje się, po przekrystalizowaniu z octanu etylu, 289 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-octanu.

Przykład VI. 300 mg 21-fluoro-6,7 α -oksydo-1,2 α -metyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-propionianu (temperatura topnienia 240–243°C) rozpuszcza się w 15 ml kwasu octowego lodowatego.

Roztwór nasycza się gazowym chlorowodorem i pozostawia na 20 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrąca się wodą z lodem, odsysa osad, rozpuszcza go w chlorku metylenu, przemycia roztwór roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Tak otrzymany surowy propionian 6-chloro-21-fluoro-1 α -chlorometylo- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-propionian rozpuszcza się w 10 ml benzenu i miesza przez 24 godziny z 4,0 g tlenku glinu o II stopniu aktywności zasadowej w atmosferze azotu. Potem odsysa się tlenek glinu, przemycia acetonem z chlorkiem metylenu, zagęszcza przesącz w próżni i oczyszcza surowy produkt za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Wydajność: 173 mg 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-propionianu.

Przykład VII. 100 mg 21-fluoro-6,7 α -oksydo-1,2 α -metyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-maślanu przeprowadza się w podanych w przykładzie V warunkach w 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-maślan. Wydajność 43 mg.

Przykład VIII. 100 mg 21-fluoro-6,7 β -oksydo-1,2 α -metyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dion-17-kapronianu przeprowadza się w opisanych w przykładzie VI warunkach, w 6-chloro-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion-17-kapronian. Wydajność: 57 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania 21-fluoro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadienów o wzorze przedstawionym na rysunku, gdzie X oznacza atom fluoru albo chloru, a R resztę fizjologicznie tolerowanego kwasu organicznego, **znamienny tym**, że estryfikuje się odpowiedni 6-chlorowco-21-fluoro-1,2 α -metyleno- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-17 α -ol-3,20-dion.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna tym**, że traktuje się ester 21-fluoro-6,7-oksydo-1,2 α -metyleno- Δ^4 -pregnen-17 α -ol-3,20-dionu kwasem HX, gdzie X ma wyżej podane znaczenie, odszczepia wodę mocnym kwasem, zwłaszcza kwasem chlorowodorowym oraz, o ile pierścień 1,2 α -metylenowy zostanie przy tym otwarty, odtwarza się go przez działanie zasady organicznej albo tlenku glinu.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że otwarcie epoksydu i odszczepienie wody kwasem chlorowodorowym przeprowadza się w kwasie octowym w jednym etapie.

