



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

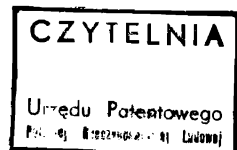
Zgłoszono: 12.08.77 (P. 200265)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.79

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1981

Int. Cl.² C07J 5/00
C07J 7/00



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

Uprawniony z patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne
„POLFA”, Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania 16,21-dwuoctanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhj- droksy-4-pregnan-3,20-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 16,21-dwuoctanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhjdroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 1 stanowiącego ważny półprodukt w syntezie przeciwpalnych leków steroidowych takich jak 6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-11 β , 21-dwuhydroksy-4-pregnan-3,20-dion (fluandrenolon), 6 α ,9 α -dwufluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-11 β ,21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion (acetonid fluocinolonu) i jego 21-acetylowa pochodna (fluocinonid).

16,21-Dwuoctan 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhjdroksy-4-pregnen-3,20-dionu jest związkiem, którego sposób wytwarzania i właściwości nie są opisane w literaturze naukowej i patentowej. Jest on znany jedynie z wzoru ogólnego podanego w amerykańskim opisie patentowym nr 3107240.

Stwierdzono, że 16,21-dwuoctan 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhjdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 można otrzymać w prosty technicznie sposób i z wysoką wydajnością jeżeli jako substancję wyjściową stosuje się 5 α -bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-on lub jego 3-acylową pochodną o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom bromu lub chloru a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę acylową niższego alifatycznego kwasu karboksylowego. Substancje wyjściowe o wzorze 2 są łatwo osiągalne z handlowego 16 α , 17 α -epoksypregnenolonu lub jego oc-

2

tanu przy stosowaniu sposobów podanych w polskim opisie patentowym nr 95883.

Synteza według wynalazku przebiega w sposób przedstawiony na rys. 1.

Substancje pośrednie o wzorach 3, 4, 5, 6, 7 i 8 są to na ogół związki nowe. Większość reakcji stosowanych w sposobie według wynalazku prowadzi się natomiast w ogólnie znany sposób. Do takich należą na przykład reakcje bromowania w pozycji 21 steroidowych 20-ketonów serii pregnanu (Julian P. L. i współprac., J. Am. Chem. Soc. 72,5145 (1950), acylowanie grup hydroksylowych 17 α -hydroksypochodnych pregnanu i selektywna hydroliza grupy 3-acylowej w 3,17-dwuestrach steroidowych (Turner R. B., J. Am. Chem. Soc. 75,3489 (1953)), przekształcanie estrów 16 β -chlorowco-17 α -hydroksy-związków serii pregnanu w 16-acylowe pochodne 16 α , 17 α -dwuhydroksypregnanów (Romo J., Romo de Vivar A., J. Org. Chem. 21,902 (1956); Grabb'e P. i współprac., Bull. Soc. Chim. Belg. 70, 271 (1961)) a także utlenianie grupy 3 β -hydroksylowej 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoropochodnych pregnanu oraz reakcje dehydrobromowania 5 α -bromo-6 β -fluoro-3-ketonów w pozycji 4,5 z wymianą bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową (polski opis patentowy nr 8899).

Precyzyjne dopracowanie parametrów dla tych reakcji pozwoliło na uzyskanie wysokich wydaj-

ności poszczególnych przejść syntetycznych oraz całości opracowanej syntezy.

Okazało się, że ustalona według wynalazku sekwencja reakcji pozwala na wyjątkowo dogodne technicznie zrealizowanie procesu, dzięki możliwości przekształcenia 17 α -acetoksy-5 α -21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, w którym X ma podane wyżej znaczenie, w 16,21-dwuocetanie 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 1 bez konieczności wyodrębniania produktów pośrednich. Stwierdzono bowiem, że skład mieszaniny poreakcyjnej po utlenieniu grupy hydroksylowej 17 α -acetoksy-5 α ,21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5 nie stanowi przeszkody w prowadzeniu kolejnych reakcji polegających na dehydrobromowaniu w pozycji 4,5 powstającego 5 α -bromo-6 β -fluoro-3-ketozwiązku o wzorze 6, w którym X ma podane wyżej znaczenie oraz na równoczesnym przegrupowaniu acylowym układu estru 16,17-chlorowcohydryny w cząsteczce 16 β -chlorowcopochodnej 17 α -acetoksy-21-bromo-6 β -fluoro-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 7.

Okazało się, że jeżeli dehydrobromowanie w pozycji 4,5 oraz przegrupowanie acylowe w pozycji 16,17 prowadzi się działaniem soli kwasu octowego takich jak octany metali alkalicznych lub octany azotowych zasad organicznych, to atom bromu w pozycji 21 tworzącego się w mieszaninie 16-octanu 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 8 ulega w tych warunkach reakcji podstawienia grupą acetoksyłową.

Opracowany sposób umożliwia przeprowadzenie czterech kolejnych reakcji w jednym procesie, bez wyodrębniania reaktywnych i stosunkowo labilnych produktów pośrednich, co ma duże znaczenie praktyczne dzięki niskim kosztom aparaturowym, energetycznym, surowcowym, oszczędności czasu i małej prędkości procesu.

Sposobem według wynalazku 5 α -bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-on lub jego 3-acyłową pochodną o wzorze ogólnym 2, w którym X oraz R₁ mają podane wyżej znaczenie poddaje się reakcji bromowania w pozycji 21, po czym w wytworzonej 5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluorowej pochodnej o wzorze ogólnym 3, w którym X oraz R₁ mają podane wyżej znaczenie, acetyluje się grupę hydroksylową w pozycji 17 przy czym jeżeli R₁ oznacza atom wodoru to grupa hydroksylowa obecna wówczas w pozycji 3 również ulega acetylowaniu, następnie otrzymaną 3 β -acyloksy-17-acetoksyłową 5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluorową pochodną o wzorze ogólnym 4, w którym R₂ oznacza grupę acylową niższego alifatycznego kwasu karboksylowego a X ma podane wyżej znaczenie, poddaje się selektywnej hydrolizie w pozycji 3, następnie utlenia się grupę 3-hydroksylową uzyskanej 16 β -chlorowcopochodnej 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, w którym X ma podane wyżej znaczenie, po czym otrzymaną 16 β -chlorowcopochodną 17 α -acetoksy-

-5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoropregnan-3,20-dionu o wzorze 6, w którym X ma podane wyżej znaczenie, obecną w mieszaninie reakcyjnej lub z mieszaniny wyodrębnioną, poddaje się reakcji eliminacji bromowodoru w pozycji 4,5, następnie wytworzoną 16 β -chlorowcopochodną 17 α -acetoksy-21-bromo-6 β -fluoro-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 7, w którym X ma podane wyżej znaczenie, obecną w mieszaninie reakcyjnej lub z mieszaniny wyodrębnioną, poddaje się przegrupowaniu w 16-octan 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 8, który po wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej lub bez wyodrębniania wprowadza się w reakcję z solami kwasu octowego i w wyniku wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową uzyskuje się 16,21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 1.

Reakcję bromowania w pozycji 21 cząsteczki 5 α -bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu lub jego 3-acyłowej pochodnej o wzorze 2, prowadzi się w znany sposób na przykład działaniem bromu w środowisku organicznych rozpuszczalników takich jak niższe alifatyczne kwasy karboksylowe na przykład kwas octowy, chlorowcowe pochodne niższych węglowodorów alifatycznych na przykład chlorek metylenu, niższe alkohole alifatyczne na przykład metanol lub w mieszaninach tych rozpuszczalników. Reakcję prowadzi się w obecności kwaśnych katalizatorów takich jak bezwodny halogenowódor, roztwór halogenowodoru w kwasie octowym z ewentualnym dodatkiem kwasu fosforowego lub w obecności trójhalegenku fosforu dostarczającego halogenowodoru i kwasu fosforowego w wyniku procesów rozkładu. Bromowanie można prowadzić w temperaturze od -5°C do $+80^{\circ}\text{C}$, korzystnie w $18-50^{\circ}\text{C}$ w czasie wynoszącym od 5 minut do 16 godzin zależnie od użytego substratu, temperatury i innych parametrów. Jeżeli bromowanie steroidowego substratu o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru, prowadzi się w środowisku zawierającym niższy alifatyczny kwas karboksylowy, to zachodzącym jednocześnie procesem ubocznym jest częściowe acylowanie grupy hydroksylowej w pozycji 3. Natomiast bromowaniu steroidowego substratu o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę acylową, prowadzonemu w środowisku zawierającym niższe alkohole alifatyczne, towarzyszy częściowe lub całkowite rozszczepienie ugrupowania esterowego w pozycji 3 i utworzenie 5 α ,21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu o wzorze 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru. Te reakcje uboczne nie mają większego znaczenia, ponieważ efektem następnego etapu syntezy jest przekształcenie grupy hydroksylowej w pozycji 3 w ugrupowanie acyloksylowe.

Acetylowanie 5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu lub jego pochodnej 3-acyłowej o wzorze 3, prowadzi się w znany sposób działaniem bezwodnika kwasu octowego w środowisku nadmiaru tego bezwodnika lub w bezwodnym niższym alifatycznym kwa-

się karboksylowym, korzystnie w kwasie octowym, w temperaturze pokojowej, w obecności kwaśnych katalizatorów takich jak organiczne kwasy sulfonowe na przykład kwas p-toluenosulfonowy lub wodne, stężone roztwory kwasu nadchlorowego.

Selektywną hydrolizę 3-acyloksy-17 α -acetoksy-5 α ,21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-20-onu o wzorze 4 prowadzi się działaniem mocnych kwasów mineralnych, takich jak kwas solny, siarkowy lub nadchlorowy w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak niższe alkohole alifatyczne i chlorowcoalkany, korzystnie w metanolu lub w mieszaninie metanolu i chloroformu, w temperaturze od 15°C do temperatury wrzenia rozpuszczalników przez okres od 30 minut do 40 godzin, zależnie od temperatury, reagentów i innych parametrów.

Utlenianie grupy hydroksylowej w pozycji 3 cząsteczki 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, prowadzi się w znany sposób związkami sześciowartościowego chromu, korzystnie chromianami metali alkalicznych na przykład dwuchromianem sodowym lub trójtlenkiem chromowym użytym w roztworze uwodnionego niższego kwasu karboksylowego na przykład kwasu octowego lub w roztworze wodnym z dodatkiem kwasu mineralnego na przykład w postaci odczynnika Jonesa. Stosuje się 1,05 do 15 gramorównoważników środka utleniającego na 1 mol steroidu przy czym nadmiar środka utleniającego po zakończeniu utleniania redukuje się za pomocą znanych reduktorów takich jak alkohole alifatyczne lub korzystnie sole kwasu siarkowego z metalami alkalicznymi na przykład siarczyn sodowy. Reakcję utleniania prowadzi się w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak niższy alifatyczny kwas karboksylowy na przykład kwas octowy, niższy keton alifatyczny na przykład aceton lub w mieszaninach tych rozpuszczalników. Reakcję prowadzi się w temperaturze od -5°C do 60°C w czasie wynoszącym od 5 minut do 20 godzin w zależności od reagentów i temperatury procesu.

Eliminację bromowodoru z pozycji 4,5 cząsteczki 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-3,20-dionu o wzorze 6, znajdującego się w mieszaninie poreakcyjnej po utlenieniu grupy hydroksylowej lub z mieszaniny tej wyodrębnionego, prowadzi się w znany sposób działaniem octanu metylu alkalicznego lub octanu azotowej zasady organicznej na przykład octanu trójetyloamoniowego, użytych in substantia lub przygotowanych w mieszaninie reakcyjnej z kwasu octowego i wodorotlenków lub węglanów metali alkalicznych albo z kwasu octowego i azotowych zasad organicznych. Kontrolowaną chromatograficznie reakcję prowadzi się w temperaturze 15–40°C, w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak niższy alifatyczny kwas karboksylowy na przykład kwas octowy, niższy keton alifatyczny na przykład aceton lub w ich mieszaninach z ewentualnym dodatkiem dipolarnego rozpuszczalnika aprotowego, takiego jak N,N,

dwualkiloamid niższego alifatycznego kwasu karboksylowego na przykład N,N-dwumetyloformamid.

Przegrupowanie acylowe w pozycji 16,17 cząsteczki 17 α -acetoksy-21-bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 7, znajdującego się w mieszaninie poreakcyjnej po eliminacji bromowodoru lub z mieszaniny tej wyodrębnionego, prowadzi się w znany sposób za pomocą octanu metalu alkalicznego lub octanu azotowej zasady organicznej korzystnie octanu trójetyloamoniowego, w temperaturze 18–100°C, korzystnie w około 50°C w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak niższy alifatyczny kwas karboksylowy na przykład kwas octowy, niższy keton alifatyczny na przykład aceton lub w ich mieszaninach z ewentualnym dodatkiem N,N-dwualkiloamidu niższego alifatycznego kwasu karboksylowego na przykład N,N-dwumetyloformamidu, korzystnie w obecności niewielkiej ilości wody stanowiącej do około 15% objętości rozpuszczalnika.

Wymianę bromu w pozycji 21 cząsteczki 16-octanu 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwohydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 8, obecnego w mieszaninie poreakcyjnej po przegrupowaniu w pozycji 16, 17 lub z mieszaniny tej wyodrębnionego prowadzi się w znany sposób działaniem octanu metalu alkalicznego na przykład octanu potasowego, octanu azotowej zasady organicznej na przykład octanu trójetyloamoniowego, w środowisku organicznego rozpuszczalnika, takiego jak niższy keton alifatyczny na przykład aceton, niższy alifatyczny kwas karboksylowy na przykład kwas octowy, dwualkiloamid niższego alifatycznego kwasu karboksylowego na przykład N,N-dwumetyloformamid lub w mieszaninach tych rozpuszczalników w temperaturach wrzenia mieszaniny reagującej lub w temperaturach zbliżonych.

Opracowana w sposobie według wynalazku kolejność przekształceń oraz podobieństwo warunków reakcji eliminacji bromowodoru z pozycji 4,5, przegrupowania acylowego w pozycji 16, 17 oraz wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową, pozwala zrealizować te trzy różne reakcje jednocześnie. W tym celu 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-3,20-dion o wzorze 6, znajdujący się w mieszaninie reakcyjnej po utlenieniu 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, poddaje się bez wyodrębniania działaniu octanu metalu alkalicznego lub octanu azotowej zasady organicznej, korzystnie w obecności wody lub wody i dwualkiloamidu niższego kwasu karboksylowego, takiego jak N,N-dwumetyloformamid, w temperaturze wrzenia mieszaniny reagującej lub w temperaturach zbliżonych. Wytworzony 16, 21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnan-3,20-dion o wzorze 1 wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej ogólnie znanymi sposobami i oczyszcza metodami chromatograficznymi lub przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego.

W sposobie według wynalazku można dokony-

wać różnych modyfikacji, na przykład przez użycie innych rozpuszczalników, zmianę kolejności dodawania reagentów, użycie reagentów równoważnych, jednak istota sposobu według wynalazku nie ulega przy tym zmianie.

Przykład I. 10 g 3-octanu-5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu, 120 ml metanolu nasyconego chlorowodorem do zawartości około 10% HCl ogrzano do temperatury +40°C, następnie dodano roztwór 1,7 ml bromu w 17 ml metanolu w ciągu 20 minut. Całość mieszaną w temperaturze +40°C w ciągu 7 godzin, następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury pokojowej, nadmiar bromu usunięto przez dodanie wodnego roztworu siarczynu sodowego, po czym rozcieńczono 800 ml wody. Wytrącony krystaliczny osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 10,3 g 5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu. Próbką krystalizowaną z metanolu miała temperaturę topnienia 157—158°C.

Analiza dla wzoru: $C_{21}H_{30}O_3Br_3F$

Obliczono: C 42,78%; H 5,13%

Otrzymano: C 42,52%; H 4,96%

Do 10 g 5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu dodano 100 ml kwasu octowego, 30 ml bezwodnika kwasu octowego oraz 2,1 ml kwasu nadchlorowego. Całość mieszaną w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, po czym dodano 350 ml wody, odsączono utworzony osad, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 11,2 g 3,17-dwuoctanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 135—142°C.

Analityczna próbka otrzymana przez rekryształizację z acetonu miała temperaturę topnienia 148—152°C i $(\alpha)_D^{20} = -12,8^\circ/c = 1^\circ/c$ (chloroform).

Analiza dla wzoru: $C_{25}H_{34}O_5Br_3F$

Obliczono: C 44,57; H 5,05

Otrzymano: C 44,67; H 4,99

10 g 3,17-dwuoctanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu, 100 ml metanolu, 100 ml chloroformu ogrzewano do wrzenia w ciągu 5 godzin z 20 ml stężonego kwasu solnego.

Następnie dodano 200 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,91 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu. Analityczna próbka uzyskana przez kryształizację z metanolu miała temperaturę topnienia 150—151°C i $(\alpha)_D^{20} = -19,7^\circ/c = 1^\circ/c$ (chloroform).

Analiza dla wzoru: $C_{23}H_{30}O_4Br_3F$

Obliczono: C 43,74%; H 5,107%

Otrzymano: C 43,51%; H 5,07%

Do roztworu 10 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu w 100 ml acetonu dodano przy mieszaniu w temperaturze pokojowej roztwór 3,4 g trójtlenku chromu w 17 ml 90% kwasu octowego. Całość mieszaną w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, następnie do mieszaniny reakcyjnej doda-

no 500 ml wody. Wytrącony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono w eksyktorze próżniowym. Otrzymano 9,75 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksypregnan-3,20-dionu o temperaturze topnienia 135—140°C.

Próbka krystalizowana z acetonu miała temperaturę topnienia 149°C.

Analiza dla wzoru: $C_{23}H_{30}O_4Br_3F$

Obliczono: C 44,25%; H 4,86%

Otrzymano: C 43,99%; H 4,78%

10 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksypregnan-3,20-dionu, 100 ml acetonu, 35 ml dwumetyloformamidu i 10 g octanu sodu ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1/2 godziny po czym mieszaninę reakcyjną oziębiono i ostrożnie przy mieszaniu dodano do niej 50 ml wody. Wykryształizowany osad odsączono, przemyto oziębionym acetonem a następnie wodą i wysuszono. Otrzymano 3,6 g chromatograficznie czystego 17-octanu-16 β , 21-dwubromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksy-4-pregnan-3,20-dionu. Próbką krystalizowaną z octanu etylu miała temperaturę topnienia 158°C, $(\alpha)_D^{20} = +18^\circ$ ($c = 1^\circ/c$ chloroform);

$\lambda_{\max} = 232 \text{ nm } E_{1\%}^{1 \text{ cm}} = 260.$

Analiza dla wzoru: $C_{23}H_{30}O_4Br_2F$

Obliczono: C 50,38%; H 5,33%; F 3,46%

Otrzymano: C 50,21%; H 5,21%; F 3,27%

30 10 g 17 octanu-16 β , 21-dwubromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, 120 ml dwumetyloformamidu, 2 ml wody i 1 ml trójetiloaminy ogrzewano w temperaturze +50°C w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono i wylano do 500 ml zimnej wody. Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,14 g 16 octanu-21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który oczyszczono na warstwie tlenku glinu eluując benzenem. Próbką analityczną krystalizowaną z acetonu z wodą miała temperaturę topnienia 129—131°C, $(\alpha)_D^{20} = +3,5^\circ$ ($c = 1^\circ/c$, chloroform).

Analiza dla wzoru: $C_{23}H_{30}O_5BrF$

Obliczono: C 56,02%; H 6,24%; F 3,92%

Otrzymano: C 55,86%; H 6,17%; F 3,87%

Mieszaninę 10 g 17 octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-17 α -hydroksypregnan-3,20-dionu, 100 ml kwasu octowego, 100 ml acetonu, 5 g wodorotlenku sodowego i 15 ml wody ogrzewano w temperaturze wrzenia (+75°C) w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono i wylano do 600 ml zimnej wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 6,98 g 16 octanu 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który po oczyszczeniu na tlenku glinu i przekryształizowaniu z wodnego acetonu miał własności identyczne jak związek otrzymany powyżej.

Mieszaninę 10 g 16 octanu-21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, 100 ml acetonu i 50 g octanu potasu ogrzewano przy mieszaniu w temperaturze wrzenia w ciągu 1,5 godziny. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 50 ml wody a rozpuszczalnik odpędzono pod

zmniejszonym ciśnieniem. Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 8,89 g surowego 16,21-dwuoctanu-6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnan-3,20-onu. Przez krystalizację z acetonu — metanolu uzyskano 7,2 g chromatograficznie czystego produktu o temperaturze topnienia 226—228°C, (α)_D²⁰ = -19,5°/c = 1°/o, chloroform), $\lambda_{\max}$ = 234 nm;

$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ = 270.

Próbka analityczna uzyskana przez rekrytalizację z acetonu — metanolu wykazywała temperaturę topnienia 230—233°C, (α)_D²⁰ = -19,8°/c = chloroform), $\lambda_{\max}$ = 232 nm; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ = 270.

Analiza dla wzoru: C₂₅H₃₃O₇F

Obliczono: C 64,63°/o; H 7,16°/o; F 4,09°/o

Otrzymano: C 64,58°/o; H 7,08°/o; F 3,97°/o

Przykład II. Do mieszaniny 300 ml chlorku metylenu i 20 ml 60°/o kwasu fluorowodorowego oziębionej do temperatury -20°C, przy mieszanii wysypano 4,7 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i 10 g 16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksy-5-pregnan-20-onu. Całość mieszało 2 godziny w temperaturze -20°C. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 25°/o NH₄OH celem zneutralizowania nadmiaru kwasu fluorowodorowego. Warstwę organiczną przemyto 20 ml 10°/o wodnego roztworu siarczynu sodowego w celu rozłożenia nadmiaru 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny, a następnie wodą. Do ekstraktu w chlorku metylenu zawierającego krystaliczny osad produktu dodano 50 ml metanolu i odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem chlorek metylenu.

Otrzymany krystaliczny osad odsączono, przemyto oziębionym metanolem i wysuszono. Otrzymano 6,5 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 168—172°C. Próbka analityczna otrzymana przez rekrytalizację z acetonu miała temperaturę topnienia 176°C; (α)_D²⁰ = -28,9°/c = 1°/o, dioxan).

Analiza dla wzoru: C₂₁H₃₁O₅BrClF

Obliczono: C 54,18°/o; H 6,71°/o

Otrzymano: C 54,38°/o; H 6,58°/o

Do mieszaniny 10 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, 160 ml metanolu nasyconego chlorowodorem do zawartości 10°/o HCl ogrzanej do temperatury +40°C wkropiono w ciągu 20 minut roztwór 1,7 ml bromu w 17 ml metanolu. Całość mieszało w ciągu 7 godzin w temperaturze +40°C, po czym mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury pokojowej, nadmiar bromu usunięto przez dodanie 10°/o wodnego roztworu siarczynu sodowego, następnie mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono 1,2 l wody.

Wytrącony krystaliczny osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 10,6 g 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 166°C. Próbka analityczna otrzymana przez krystalizację z octanu etylu miała temperaturę topnienia 170°C i (α)_D²⁰ = -14,6° (c = 1°/o, dioxan).

Analiza dla wzoru: C₂₁H₃₀O₅Br₂ClF

Obliczono: C 46,32°/o; H 5,92°/o

Otrzymano: C 46,17°/o; H 5,86°/o

Do 10 g 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu dodano 100 ml kwasu octowego, 38 ml bezwodnika kwasu octowego oraz 2,1 ml kwasu nadchlorowego. Całość mieszało w temperaturze pokojowej, w ciągu 5 godzin, następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 350 ml wody, wytrącony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 10,95 g 3,17-dwuoctanu-5 α -21-dwubromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 135—138°C. Próbka analityczna krystalizowana z octanu etylu miała temperaturę topnienia 141—143°C (α)_D²⁰ = -19,6° (c = 1°/o, dioxan).

Analiza dla wzoru: C₂₅H₃₄O₅Br₂ClF

Obliczono: C 47,73°/o; H 5,44°/o

Otrzymano: C 47,98°/o; H 5,50°/o

10 g 3,17-dwuoctanu-5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, 200 ml metanolu i 5 ml kwasu nadchlorowego mieszało w ciągu 12 godzin w temperaturze 40°C, po czym mieszaninę oziębiono i rozcieńczono 300 ml wody. Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,16 g 17-octanu-5 α , 21-dwubromo-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu o temperaturze topnienia 142°C. Próbka analityczna krystalizowana z acetonu miała temperaturę topnienia 149°C.

Analiza dla wzoru: C₂₃H₃₂O₄Br₂ClF

Obliczono: C 46,89°/o; H 5,49°/o

Otrzymano: C 47,01°/o; H 5,58°/o

Do roztworu 10 g 17-octanu-5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 β -chloro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu w 100 ml acetonu dodano przy mieszanii w temperaturze pokojowej roztwór 5 g trójtlenku chromu w 45 ml 90°/o kwasu octowego. Całość mieszało w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 50 g octanu potasowego, 10 g siarczynu sodowego, 80 ml dwumetyloformamidu i 40 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin, po czym schłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono 600 ml wody. Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 4,8 g 16, 21-dwuoctanu-6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który po oczyszczeniu przez rekrytalizację z acetonu z metanolem wykazywał identyczne własności jak związek otrzymany w przykładzie I.

Przykład III. Do mieszaniny 50 ml chlorku metylenu, 1,5 ml trójbromu fosforu i 2,7 ml metanolu dodano 10 g 3-octanu-5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu i wkropiono roztwór 1,2 ml bromu w 10 ml chlorku metylenu. Całość mieszało w ciągu 30 minut w temperaturze 15—20°C, nadmiar bromu usunięto przez dodanie wodnego roztworu siarczynu sodowego i oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Utworzony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 11,3 g 3-octanu-5 α , 16 β , 21-

-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu zawierającego śladowe ilości 5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu.

Do 10 g wyżej otrzymanej mieszaniny steroidów dodano 100 ml kwasu octowego, 30 ml bezwodnika kwasu octowego oraz 2,1 ml kwasu nadchlorowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano 5 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodano 310 ml wody, odsączono utworzony osad, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 10,5 g 3-17-dwu-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu identycznego jak w przykładzie I.

Zawiesinę 10 g 3,17-dwu-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, 200 ml metanolu i 5 ml kwasu nadchlorowego mieszano w ciągu 12 godzin w temperaturze +40°C, następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury pokojowej i rozcieńczono 300 ml wody. Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,91 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu identycznego jak w przykładzie I.

Do roztworu 10 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu w 100 ml acetonu dodano w temperaturze pokojowej roztwór 5 g trójtlenku chromu w 45 ml 90% kwasu octowego. Całość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodano 50 g octanu potasowego, 10 g siarczynu sodowego, 80 ml dwumetyloformamidu i 40 ml wody. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze wrzenia w ciągu 6 godzin, następnie oziębiono do temperatury pokojowej i rozcieńczono 600 ml wody. Wytrącony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 5,2 g 16, 21-dwu-octanu-6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który po oczyszczeniu przez rekrytalizację z acetonu z metanolem wykazywał takie same własności jak związek otrzymany w przykładzie I.

Przykład IV. 10 g 3-octanu-5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu, 100 ml kwasu octowego, 18 ml 13% HBr w kwasie octowym ogrzano do temperatury 50°C i wkropiono przy mieszananiu roztwór 1,7 ml bromu w 10 ml kwasu octowego. Mieszanie w tej temperaturze kontynuowano w ciągu 4 godzin, następnie usunięto nadmiar bromu przez dodanie wodnego roztworu siarczynu sodowego, po czym wytrącono do 800 ml wody.

Utworzony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 11,06 g 3-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu.

Próbka analityczna rekrytalizowana z metanolu miała temperaturę topnienia 146–147°C.

Analiza dla wzoru: C₂₃H₃₂O₄Br₃F

Obliczono: C 43,74%; H 5,107%

Otrzymano: C 43,68%; H 5,160%

Do 10 g 3 octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu dodano 100 ml kwasu octowego, 38 ml bezwodnika kwasu octowego i 6 g kwasu p-toluenosulfonowego. Ca-

łość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 350 ml wody, wytrącony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 11,2 g 3, 17-dwu-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu identycznego jak w przykładzie I.

Do 10 g 3,17-dwu-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu dodano 100 ml metanolu, 100 ml chloroformu i 30 ml 20% kwasu siarkowego i ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 5 godzin, następnie dodano 200 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,72 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu identycznego jak w przykładzie I.

Do wrzącego roztworu 10 g 17-octanu-5 α , 16 β , 21-trójbromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu w acetonie wkropiono w ciągu 10 minut roztwór 3,4 g trójtlenku chromu w 15 ml 10% kwasu siarkowego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 80 ml kwasu octowego i 10 g octanu sodowego. Całość ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury pokojowej i wytrącono do 800 ml zimnej wody. Wytrącony osad odsączono, wymyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,12 g 16 octanu-21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwuhydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który po oczyszczeniu na tlenku glinu i przekrystalizowaniu z acetonu z wodą wykazywał identyczne własności jak produkt otrzymany w przykładzie I.

Do 10 g 16-octanu-21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwuhydroksy-4-pregnan-3,20-dionu otrzymanego wyżej dodano 100 ml acetonu, 10 ml dwumetyloformamidu i 50 g octanu potasu, całość ogrzewano w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin. Następnie oziębiono i rozcieńczono 800 ml wody. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 8,85 g 16,21-dwu-octanu-6-fluoro-16 β , 17 α , 21-trójhydroksy-4-pregnan-3,20-dionu, który po oczyszczeniu przez rekrytalizację z acetonu — metanolu wykazywał identyczne własności jak związek otrzymany w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 16,21-dwu-octanu 6 β -fluoro-16 α , 17 α , 21-trójhydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 1 **znamienny tym**, że 5 α -bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-on lub jego 3-acylową pochodną o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chloru lub bromu a R₁ oznacza atom wodoru lub grupę acylową niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, poddaje się bromowaniu wprowadzając brom w pozycję 21, po czym wytworzony 5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwuhydroksypregnan-20-on lub jego 3 acylową pochodną

o wzorze 3, w którym X oraz R₁ mają podane wyżej znaczenie, acetyluje się przekształcając grupę hydroksylową w pozycji 17 w ugrupowanie estrowe, następnie otrzymany 3 β -acyloksy-17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-20-on o wzorze 4, w którym R₂ oznacza grupę acylową niższego alifatycznego kwasu karboksylowego a X ma podane wyżej znaczenie, poddaje się selektywnej hydrolizie w pozycji 3, następnie utlenia się uzyskany 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-on o wzorze 5, w którym X ma podane wyżej znaczenie, po czym wytworzony 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-3,20-dion o wzorze 6, w którym X ma podane wyżej znaczenie, obecny w mieszaninie reakcyjnej lub z mieszaniny wyodrębniony, poddaje się reakcji eliminacji bromowodoru z pozycji 4,5, następnie otrzymany 17 α -acetoksy-21-bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-4-pregnan-3,20-dion o wzorze 7, w którym X ma podane wyżej znaczenie, obecny w mieszaninie reakcyjnej lub z mieszaniny wyodrębniony, poddaje się przegrupowaniu acylowemu w pozycji 16, 17 po czym wytworzony 16-octan 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 8 obecny w mieszaninie reakcyjnej lub z niej wyodrębniony, poddaje się działaniu soli kwasu octowego wymieniając brom w pozycji 21 na grupę acetoksyłową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że bromowanie 5 α -bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu lub jego 3-acylowej pochodnej o wzorze 2, w którym X oraz R₁ mają podane wyżej znaczenie, prowadzi się bromem w chlorowcoalkanie, korzystnie w chlorku metylenu oraz/lub w niższym alkoholu alifatycznym, korzystnie w metanolu albo w niższym alifatycznym kwasie karboksylowym, korzystnie w kwasie octowym, w temperaturze -5° do +80°C, korzystnie w 18—50°C, wobec kwaśnego katalizatora, takiego jak chlorowcowodór w postaci gazowej albo w roztworze w rozpuszczalniku organicznym lub wobec halogenków fosforu i kwaśnych produktów ich rozkładu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acetylowanie 5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwydroksypregnan-20-onu lub jego 3-acylowej pochodnej o wzorze 3, w którym X oraz R₁ mają podane wyżej znaczenie, prowadzi się bezwodnikiem octowym w środowisku kwasu octowego w obecności kwasu nadchlorowego lub organicznego kwasu sulfonowego, korzystnie kwasu p-toluenosulfonowego, w temperaturze pokojowej.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że selektywną hydrolizę 3-acyloksy-17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-20-onu o wzorze 4, w którym R₂ oraz X mają podane wyżej znaczenie, prowadzi się w środowisku chlorowcoalkanu oraz/lub niższego alkoholu alifatycznego, korzystnie w chloroformie oraz/lub metanolu, w obecności mocnego kwasu, korzystnie solnego, siarkowego lub nadchlorowego w

temperaturze od 15°C do temperatury wrzenia stosowanych rozpuszczalników.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, w którym X ma podane wyżej znaczenie prowadzi się związkami sześciowartościowego chromu, korzystnie chromianem metalu alkalicznego lub trójtlenkiem chromowym użytym w roztworze uwodnionego niższego kwasu karboksylowego lub w roztworze wodnym z dodatkiem kwasu mineralnego, korzystnie odczynnikami Jonesa, w środowisku niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie kwasu octowego oraz/lub niższego ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu, w temperaturze od -5° do +60°C.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że eliminację bromowodoru w pozycji 4,5 cząsteczki 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoropregnan-3,20-dionu o wzorze 6, w którym X ma podane wyżej znaczenie, prowadzi się działaniem octanu metalu alkalicznego i/lub octanu azotowej zasady organicznej, korzystnie trójalkilaminy w środowisku niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, albo niższego ketonu alifatycznego bądź też dwualkiloamidu niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie N,N-dwumetyloformamidu lub w mieszaninach tych rozpuszczalników, w temperaturze 15—40°C.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przegrupowanie acylowe w pozycji 16, 17 cząsteczki 17 α -acetoksy-21-bromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 7, w którym X ma podane wyżej znaczenie, prowadzi się działaniem octanu metalu alkalicznego i/lub octanu azotowej zasady organicznej korzystnie octanu trójalkilaminy w środowisku niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie kwasu octowego, albo niższego ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu, bądź też dwualkiloamidu niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie N,N-dwumetyloformamidu lub w mieszaninach tych rozpuszczalników, korzystnie z dodatkiem wody, w temperaturze 18—100°C, korzystnie w około 50°C.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wymianę bromu na grupę acetoksyłową w cząsteczce 16-octanu 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -dwydroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 8 prowadzi się działaniem octanu metalu alkalicznego i/lub octanu azotowej zasady organicznej, korzystnie octanu trójalkilaminy, w środowisku niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie kwasu octowego albo niższego ketonu alifatycznego, korzystnie acetonu bądź też dwualkiloamidu niższego alifatycznego kwasu karboksylowego, korzystnie N,N-dwumetyloformamidu lub w mieszaninach tych rozpuszczalników w temperaturze wrzenia mieszaniny reagującej lub w temperaturach zbliżonych.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 17 α -acetoksy-5 α , 21-dwubromo-16 β -chlorowco-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnan-20-on o wzorze 5, w

którym X ma podane wyżej znaczenie przekształca się w mieszaninie reakcyjnej z produktami pośrednimi o wzorach 6, 7 i 8 w 16,21-dwuocetan 6β-fluoro-16α, 17α, 21-trójhidroksy-4-pregnan-3,20-dionu o wzorze 1, przez potraktowanie 17α-acetoksy-5α, 21-dwubromo-16β-chlorowco-6β-fluoro-3β-hydroksypregnan-20-onu o wzorze 5, octanem metalu alkalicznego i/lub octanem azotowej zasady organicznej, korzystnie w obecności wody lub wody i dwualkiloamidu niższego kwasu karbo-

ksylowego w temperaturze wrzenia mieszaniny reagującej lub w temperaturach zbliżonych.

10. Sposób według zastrz. 1, albo 6 albo 7 albo 8 albo 9, **znamienny tym**, że sole kwasu octowego, takie jak octany metali alkalicznych i octany azotowych zasad organicznych, stosuje się in substantia lub przygotowuje się je w mieszaninie reagującej z kwasu octowego i wodorotlenków lub węglanów alkalicznych albo z kwasu octowego i azotowych zasad organicznych.

