

URZĄD
PATENTOWY
PRLPatent dodatkowy
do patentu _____

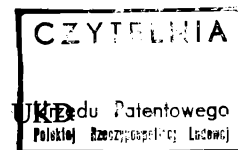
Zgłoszono: 07.XII.1967 (P 123 973)

Pierwszeństwo: 09.XII.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 20.XII.1973

Kl. 12o,25/05

MKP C07c 169/30



Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych 21 — aldehydów z szeregu pregnanu
oraz ich pochodnych**

1

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 21 — aldehydów z szeregu pregnanu oraz ich pochodnych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub atom fluoru, R_2 oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową, a każdy z podstawników R_3 i R_4 oznacza wolną, zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową lub R_3 razem z R_4 oznaczają grupę ketonową.

Zestryfikowanymi grupami wodorotlenowymi wyżej wymienionymi są przede wszystkim takie, które pochodzą od organicznych kwasów karboksylowych szeregu alifatycznego, alicyklicznego, aromatycznego lub heterocyklicznego zwłaszcza od takich o 1—18 atomach węgla, na przykład kwas mrówkowy, octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, n-walerianowy lub trójmetylooctowy, trójfluorooctowy, kwas kapronowy, β -trójmetylopropionowy lub dwuetylooctowy, kwas enantowy, kaprylowy, pelargonowy, kaprynowy, undecylowy, undecylenowy, laurynowy, mirystynowy, palmitynowy lub stearynowy, kwas olejowy lub cyklopropanokarboksylowy, cyklobutanokarboksylowy, cyklopentanokarboksylowy i cykloheksanokarboksylowy, cyklopropylometanokarboksylowy, cyklobutylometanokarboksylowy, cyklopentylometanokarboksylowy, cykloheksylometanokarboksylowy, cyklopentyllooctowy, cykloheksyllooctowy lub fenyllooctowy, fenylpropionowy, benzoesowy, kwasy fenoksyalkanokarboksylowe, jak kwas fenoksyoctowy, kwasy dwukarboksylowe, jak kwas bursztynowy, ftalowy, chinolinowy, kwas furano-2-karboksylowy, 5-III rzęd.-butylofurano-2-karbo-

2

ksylowy, 5-bromo-furano-2-karboksylowy, kwas nikotynowy lub izonikotynowy.

Jako zetyfikowane grupy wodorotlenowe należy wymienić zwłaszcza takie, które pochodzą od alkoholi o 1—8 atomach węgla, jak niższe alkohole alifatyczne, na przykład alkohol etylowy, metylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy lub amylowy lub od alkoholi aralifatycznych zwłaszcza jednopierścieniowych aralifatycznych, jak alkohol benzylowy lub heterocyklicznych jak czterowodoropiranol — lub czterowodorofuranol.

Zwłaszcza należy wymienić etery cykliczne pochodne wielowodorotlenowych alkoholi, takich jak na przykład glikol etylenowy, propylenowy lub butylenowy.

Nowe związki o powyższym wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Tak więc posiadają zwłaszcza działanie przeciwwzapalne i powodujące rozpad grasicy jak wykazały badania na zwierzętach na przykład na szczurach. Ponadto badania na zwierzętach, przykładowo na szczurach (szczury Fischer'a RS) działanie przeciw białaczce. Nowe związki mogą przeto znaleźć zastosowanie jako środki przeciwwzapalne i przeciw białaczce. Również nowe związki są cennymi produktami pośrednimi do wytwarzania innych pożytecznych substancji zwłaszcza działających farmakologicznie.

Zwłaszcza należy uwydatnić związki o wzorze 1, w którym każdy z symboli R_3 i R_4 oznacza wolną lub zetyfikowaną grupę wodorotlenową lub jeden oznacza wolną grupę wodorotlenową, a drugi zetyfikowaną grupę wodorotlenową lub razem R_3 i R_4 oznaczają grupę ketonową, przy czym zetyfikowane grupy wodoro-

tlenowe wywodzą się z alkoholi o 1—3 atomach węgla, a R₂ oznacza niższą alifatyczną grupę acyloksylową, zwłaszcza 21-metylopółacetal Δ^{1,4-3,20,21}-trójketo-6α,9α-dwufluoro-11β-hydroksy-17α-propionoksy-16α-metylo-pregnenadien, który wykazuje wyjątkowe działanie przeciwpalające przykładowo na szczurach przy podawaniu podskórnym w dawkach 0,01—0,1 mg/kg.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega według wynalazku na tym, że w związku o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub fluoru, a R₂ oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową, przekształca się grupę 21-hydroksylową na drodze odwodornienia w grupę aldehydową, w grupę wodzianu aldehydu lub w grupę półacetalową, albo w związku o wzorze 3, w którym R₁—R₄ mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w znany sposób na drodze odwodornienia wiązanie podwójne w położeniach — 1,2, albo w związku o wzorze 4, w którym R₂—R₄ mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się grupę 11β-hydroksylową w znany sposób na drodze mikrobiologicznej, zwłaszcza za pomocą mikroorganizmów rodzaju *Curvularia*, albo w związku o wzorze 5, w którym R₂—R₄ mają wyżej podane znaczenie, rozszczepia się grupę 9β,11β-epoksydową za pomocą fluorowodoru lub związku uwalniającego fluorowodów, albo związek o wzorze 6, w którym Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z karboksylanami metali I grupy układu okresowego lub z alkoholami metali alkalicznych, i ewentualnie otrzymane związki o wzorze 1, w którym R₃ razem R₄ oznaczają wolną grupę ketonową lub przynajmniej jeden z podstawników R₃ i R₄ oznacza wolną grupę hydroksylową, poddaje się estryfikacji lub eteryfikacji za pomocą środków estryfikujących lub eteryfikujących, lub też otrzymane związki o wzorze 1, w którym przynajmniej jeden z podstawników R₃ i R₄ oznacza zestryfikowaną lub zetyfikowaną grupę hydroksylową, traktuje się środkami hydrolizującymi.

W sposobie według wynalazku odwodornienie grupy 21-hydroksylowej w związku o wzorze 2 do grupy aldehydowej względnie do grupy wodzianu aldehydu lub do grupy półacetalowej prowadzi się znanym sposobem. W szczególnej postaci wykonania sposobu według wynalazku, grupę 21-hydroksylową przekształca się w grupę estrową kwasu sulfonowego, na przykład w grupę estrową kwasu p-toluenosulfonowego, otrzymany eter przekształca się za pomocą trzeciorzędowej zasady aromatycznej, na przykład pirydyny w czwartorzędową sól, a sól przeprowadza się w słabo alkalicznym roztworze p-nitrozodwualkiloaniliny, na przykład p-nitrozodwumetyloaniliny, w związek 21-aci-nitrowy, i następnie ten ostatni związek hydrolizuje się rozcieńczonym wodą kwasem mineralnym do 21-aldehydu.

Inny ogólny sposób postępowania według wynalazku polega na bezpośrednim odwodornianiu związków 21-hydroksypregnanowych, stosowanych jako substancje wyjściowe, w znany sposób za pomocą dających się redukować soli metali. Jako środek utleniający stosuje się na przykład octan miedziowy w zwykłym rozpuszczalniku, jak metanol lub etanol, ewentualnie w obecności kwasu, na przykład kwasu octowego.

Specjalna odmiana tego odwodorniania polega na tym, że związek 21-hydroksypregnanowy w obecności wyżej wspomnianej soli metalu dającej się redukować, na przykład octanu miedziowego w ilościach katalitycznych, traktuje się tlenem cząsteczkowym. Odwodornienie gru-

py 21-hydroksylowej w wymienionych substancjach wyjściowych można również wykonać za pomocą dwutlenku selenu, korzystnie w zwykłym rozpuszczalniku jak metanol lub lodowaty kwas octowy. Reakcję można przyspieszyć przez ogrzewanie lub uzupełnić. Wreszcie można odwodornienie również wykonać za pomocą dwutlenku manganu.

Produkty końcowe uzyskane z wymienionych substancji wyjściowych przez odwodornienie pozycji 21 za pomocą wyżej przedstawionych sposobów są uzyskiwane w rozmaitych postaciach w zależności od warunków ich wyodrębniania. Tak więc utworzone aldehydy wytrącają się z bezwodnych alkoholi przeważnie w postaci ich półacetalu. Z rozpuszczalników nie zawierających grup hydroksylowych, ale w obecności wody, wydzielają się związki 21,21-dwuhydroksylowe odpowiadające tym aldehydom, przy czym wspomniane dwuhydroksy związki pozostawione nad pięciotlenkiem fosforu tracą wodę i przechodzą w żółto zabarwione wolne aldehydy.

Przez działanie środkami acylującymi, takimi jak halogenki lub bezwodniki kwasów karboksylowych, na przykład bezwodnik kwasu octowego, korzystnie w obecności silnego kwasu nieorganicznego, na przykład kwasu siarkowego lub organicznego kwasu sulfonowego, jak kwas p-toluenosulfonowy lub w obecności trzeciorzędowej zasady, jak pirydyna, zarówno z wolnych aldehydów jak też ich półacetalu i odpowiednich związków 21,21-dwuhydroksylowych, otrzymuje się 21,21-dwukarboksylany.

Jeśli na wolne aldehydy, ich półacetale lub odpowiednie związki 21,21-dwuhydroksylowe o wzorze 1 działa się alkoholami w obecności kwaśnego katalizatora, to otrzymuje się odpowiednie dwuacetale. Odpowiednia reakcja z alkoholami wielowodorotlenowymi prowadzi do otrzymania wspomnianych poprzednio cyklicznych acetalu. W celu utworzenia acetalu można wolne aldehydy, ich półacetale lub odpowiednie związki 21,21-dwuhydroksylowe poddawać reakcji z ortomrówczanymi odpowiednich alkoholi. Jeśli to jest pożądane, wymienione dwukarboksylany i acetale można przeprowadzać w wolne aldehydy względnie w odpowiednie związki 21,21-dwuhydroksylowe drogą kwaśnego lub alkalicznego zmydiania.

Można również 21,21-dwukarboksylany i 21,21-acetale wytwarzać bezpośrednio ze związków o powyższym wzorze 6, w którym Hal oznacza atom chlorowca, na przykład atom bromu. Takie związki 21,21-dwuchlorowcowe mogą być przeprowadzone w 21,21-dwukarboksylany na przykład za pomocą karboksylanów metali I grupy układu okresowego, jak na przykład octany metali alkalicznych lub octan srebra, albo też w 21,21-acetale za pomocą alkoholatów metali alkalicznych, na przykład metylanu sodowego.

W celu wprowadzenia wiązania podwójnego w związku o wzorze 3, można stosować znane sposoby odwodorniania na drodze chemicznej lub mikrobiologicznej. Jako odwodornianie pierwszą wymienioną metodą należy wymienić odwodornianie za pomocą dwutlenku selenu względnie kwasu selenowego korzystnie w alifatycznym alkoholu trzeciorzędowym, jak III-rzęd-butanol lub III-rzędowy alkohol amyłowy lub za pomocą 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-1,4-benzochinonu we wrzącym benzenie lub dioksanie.

W celu odwodornienia połączeń 1,2 w pierścieniu można wprowadzić w znany sposób w położenie — 2 atom

bromu i następnie z otrzymanej pochodnej bromowej odszpeci bromowódor. Przy mikrobiologicznym odwodornianiu stosuje się na przykład hodowlę mikroorganizmów rodzaju *Corynebacterium simplex*, *Septomyxa affinis* lub *Didymella lycopersici* lub enzymy wydzielone z ich grzybni.

Wprowadzanie w związek o wzorze 4 grupy 11 β -hydroksylowej dokonuje się również na drodze mikrobiologicznej. Stosuje się opisane w literaturze mikrobiologicznej z gatunku *Culvularia*, na przykład *Culvularia lunata* lub *Culvularia pallescens*.

W celu rozszczepienia w związku o wzorze 5 grupy 9 β ,11 β -epoksydowej działa się fluorowodorem w znany sposób. Stosuje się przy tym bezwodny fluorowódor, ewentualnie w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak chloroform, czterowodorofuran lub zwłaszcza dwumetyloformamid, albo też roztwór wodny kwasu fluorowodorowego. Można także stosować związki uwalniające fluorowódor, jak na przykład sole tego kwasu z trzyczlorodowymi zasadami organicznymi na przykład pirydyną lub pochodne kwasu fluorowodorowego. Szczególnie dogodnym sposobem jest sposób opisany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3.211.758, według którego stosuje się kwas fluorowodorowy w postaci adduktu z kwasem karbaminowym lub tiokarbaminowym, zwłaszcza z mocznikiem.

Wolne 21-aldehydy otrzymane sposobem według wynalazku związki 21,21-dwuhydroksylowe utworzone z nich przez uwodnienie mogą być przekształcane, jak podano wyżej, w półacetale, acetale i karboksylany.

Związki o wzorach 2—6 stosowane jako substancje wyjściowe są znane albo mogą być wytwarzane znanymi sposobami. Zwłaszcza można otrzymać grupy aldehydowe w związkach o wzorze 3—5 według sposobu jaki opisano wyżej dla prowadzonego sposobem według wynalazku odwodornienia grupy 21-hydroksylowej, a otrzymane związki z grupami aldehydowymi można ewentualnie przekształcać znanym sposobem w acetale, półacetale lub estry.

Wynalazek dotyczy także tych postaci wykonania sposobu, w których wychodzi się ze związku otrzymanego jako produkt przejściowy w jakimkolwiek etapie i przeprowadza się brakujące etapy, lub w których związki wyjściowe wytwarza się w warunkach sposobu według wynalazku.

Wytworzone sposobem według wynalazku substancje o wzorze 1 stosuje się na przykład przy wytwarzaniu preparatów farmaceutycznych przeznaczonych do stosowania w medycynie lub weterynarii, które to preparaty zawierają te nowe, opisane wyżej związki jako substancję czynną łącznie z nośnikami farmaceutycznymi. Jako nośniki stosuje się organiczne lub nieorganiczne substancje nadające się do podawania dojelitowo, na przykład doustnie, pozajelitowo lub miejscowo. W celu sporządzenia preparatów stosuje się takie substancje pomocnicze, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohol benzylowy, guma, glikol polietylenowy, wazelina, cholesterol, na lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą być podawane w postaci stałej na przykład w postaci tabletek, drażetek lub kapsułek lub w postaci ciekłej albo półciekłej jako roztwory, zawiesiny, emulsje, maści lub kremy. Ewentualnie te preparaty sterylizuje się i/lub dodaje się środki pomocnicze jak środki kon-

serwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole w celu zmienienia ciśnienia osmotycznego lub bufory. Mogą te preparaty zawierać także jeszcze inne substancje terapeutycznie cenne. Nowe związki mogą również służyć jako substancje wyjściowe do wytwarzania innych wartościowych związków.

Związki wytwarzane według wynalazku mogą być stosowane jako dodatki do pasz. Wynalazek jest bliżej objaśniony w podanych niżej przykładach, w których temperaturę podano w stopniach Celsius'a.

Przykład I. 4,67 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β ,21-dwuhydroksy-17 α -propionoksy-3, 20-dwuketopregnadienu rozpuszcza się w 320 ml metanolu, wlewa się roztwór 0,8 g jednowodzianu octanu miedziowego w 160 ml metanolu, a następnie w ciągu 4 godzin przepuszcza przez ten roztwór tlen mieszając w temperaturze pokojowej. Niebieskie zabarwienie o odcieniu ultramaryny występujące zaraz po zlanii obydwu roztworów, szybko rozjaśnia się po wprowadzaniu tlenu i ustępuje zabarwieniu bardziej niebiesko zielonemu. Następnie dodaje się roztwór 1 g kwasu etylenodwuamino-czterooctowego w 100 ml wody i 0,7 ml 1-n ługu sodowego i ciemnoniebieski roztwór reakcyjny wówczas powstający zależa się do 50—100 ml pod próżnią w temperaturze łaźni 30—40°. Produkt reakcji krystalizujący w postaci drobnych igiełek odsączono, przemywa się dużą ilością wody, następnie niewielką ilością silnie oziębionego metanolu i suszy w próżni w temperaturze 60—70°.

Otrzymuje się 2,30 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3, 20,21-trójketopregnadienu w postaci półacetylu 21-metylowego o temperaturze topnienia 222—224° [α_D]^{20°} = +43° (c = 1% w dioksanie).

Z ługu macierzystego otrzymuje się po obróbce następną ilość tej samej substancji.

Zastosowaną w tym przykładzie substancję wyjściową można przygotować następująco:

6,0 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β ,17 α ,21-trójhdroksy-3,20-dwuketopregnadienu, 0,025 g kwasu p-toluenosulfonowego, 6,0 ml dwumetyloformamidu i 6,0 ml ortopropionianu trójetylowego ogrzewa się razem mieszając w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin w temperaturze 115°. Klarowny roztwór reakcyjny chłodzi się, dodaje 0,5 ml pirydyny i całkowicie odparowuje pod próżnią. Krystaliczną pozostałość lekko zabarwioną czerwono (7,4 g) rozciera się z 25 ml metanolu, odsącza, przemywa niewielką ilością zimnej wody i wreszcie suszy pod różnią w temperaturze 60—70°. Otrzymuje się 5,58 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21-(1'-etoksy)-propylidenodwuoksy-3,20-dwuketopregnadienu o temperaturze topnienia 236—237° w postaci praktycznie bezbarwnych kryształów: [α_D]^{20°} = +41° (c = 1% w dioksanie).

Z 38,5 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21-(1'-etoksy)-propylidenodwuoksy-3,20-dwuketopregnadienu sporządza się zawiesinę w 1000 ml metanolu. Całość mieszając ogrzewa się do temperatury 45° i wlewa do niej jednorazowo 60 ml 2-n roztworu kwasu szczawiowego w wodzie. Następnie mieszanie energicznie mieszając ogrzewa się w ciągu 30 minut w temperaturze 45° i otrzymuje się klarowny roztwór. Natychmiast po tym wlewa się roztwór reakcyjny do 2000 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowe-

go i ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 1000 ml chlorku metylenu. Ekstrakty trzykrotnie przemywa się porcjami po 1000 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza i całkowicie odparowuje pod próżnią. Otrzymuje się 35,9 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionoksy-3,20-dwuketopreg-nadienu o temperaturze topnienia 230—231°, $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c = 1\%$ w dioksanie).

Przykład II. Roztwór 108,2 mg $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -acetoksy 3,20-dwuketopreg-nadienu w 8 ml metanolu zadaje się 2 ml 0,05-molarnego roztworu jednowodnianu octanu miedziowego w metanolu i przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się w ciągu 2 godzin podczas mieszania silny strumień tlenu. Następnie dodaje się 2 ml 0,03-molarnego roztworu wodnego dwusodowej soli kwasu etyleno-dwuaminoczerooctowego i zatęża całość pod próżnią, dodając 1 ml wody na 1 ml objętości resztkowej. Kry-staliczny produkt reakcji wytrącony drogą ochłodzenia do temperatury 0° odsącza się na nuczcy, przemywa nie-wielką ilością lodowatej wody i suszy w próżni nad chlorkiem wapnia. Otrzymuje się 92 mg $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy- 3,20,21-trójketo-preg-nadienu w postaci jego 21-metylopółacetalu o tem-peraturze topnienia 251—255° (z żółtym zabarwieniem i niewielkim rozkładem).

Substancję wyjściową stosowaną w tym przykładzie otrzymuje się następująco:

3,905 g $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β , 17 α , 21-trójhdyroksy-3,20-dwuketopreg-nadienu (parametazon) wlewa się w atmosferze azotu do 5 ml 0,02-molowego roztworu monowodnianu kwasu p-toluenosulfonowego w dwumetyloformamidzie, dodaje 5 ml ortooctanu trójetylowego i ogrzewa całość w ciągu 4 godzin w temperaturze 112—115°. Następnie mieszaninę reakcyjną w warunkach wykluczających wilgoć chłodzi się do temperatury 20°, a po dodaniu 0,20 ml pirydyny odparowuje pod ciśnieniem 0,05 torra. Żywicowatą pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie octanu etylu i eteru (2 : 1), prze-mywa roztwór wielokrotnie wodą, suszy górną warstwę nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią.

Przez przekrystalizowanie pozostałości z eteru, przy zastosowaniu acetonu jako rozcieńczalnika otrzymano 3,847 g kryształów, które rozpuszcza się w 40 ml mieszaniny chloroformu i acetonu (95 : 5) i oczyszcza chro-matograficznie na kolumnie z 250 g żelu krzemionko-wego za pomocą tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Jednorodną część chromatografowaną w cienkiej war-stwie i dającą się eluować mieszaniną chloroformu i acetonu (95 : 5) oczyszcza się otrzymując po przekrystalizowaniu z eteru 3,365 g $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21(1'-etoksy)-etylidenodwuoksy- 3,20-dwu-ketopreg-nadienu w postaci bezbarwnych igieł o tempe-raturze topnienia 140—142°/202—210°.

Do roztworu przygotowanego w atmosferze azotu, za-wierającego 1,150 g $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21(1'-etoksy)-etylidenodwuoksy- 3,20-dwuketo-preg-nadienu w 95 ml metanolu wkrapla się w tempera-turze 25—28° w ciągu 5 minut 5 ml 2-n wodnego roz-tworu kwasu szczawiowego, mieszaninę ogrzewa się na-stępnie w ciągu następnych 15 minut do temperatury 50—53° i utrzymuje w tej temperaturze jeszcze w cią-gu 10 minut. Po tym czasie mieszaninę chłodzi się do temperatury 0°, zobojętnia 50 ml 0,2-n roztworem wo-

dorowęglanu sodowego i odparowuje metanol pod próż-nią. Pozostałość wodną ekstrahuje się niezwłocznie mie-szaniną octanu etylu i eteru (2 : 1), ekstrakt przemywa 0,04-n roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, su-szy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią.

Bezpostaciowy produkt surowy zawiera prócz żąda-nego 17-jednooctanu pewną ilość 21-jednooctanu, którą daje się oddzielić przez rozpuszczenie surowego produk-tu w 20 ml mieszaniny chloroformu i acetonu (75 : 25) i chromatografowanie na 100 g żelu krzemionkowego, przy czym związek ten eluuje się w pierwszej frakcji mieszaniną chloroformu i acetonu (75 : 25). Następne frakcje rozpuszczone w tej samej mieszaninie jednorod-ne przy chromatografowaniu w cienkiej warstwie, łączy się i uzyskuje z nich z mieszaniny acetonu i eteru (1 : 4) łącznie 735 mg $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -acetoksy-3,20-dwuketopreg-nadienu w postaci bezbarwnych, błyszczących druz o temperaturze topnie-nia 215—217°.

Przykład III. 2,6 $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-3,20-dwuketopreg-nadienu rozpuszcza się w 200 ml metanolu. Po dodaniu roztworu 0,4 g jednowodnianu octanu miedziowego w 80 ml metanolu przepuszcza się przez ten roztwór tlen w ciągu 4 go-dzin w temperaturze pokojowej podczas jednoczesnego mieszania. Ultramarynowe zabarwienie występujące za-raz po zlanii obu roztworów szybko ustępuje z wpro-wadzeniem tlenu i staje się bardziej niebieskozielone. Następnie do tego roztworu dodaje się roztwór 1 g kwasu etylenodwuaminoczerooctowego w 100 ml wo-dy i 0,7 ml 1-n ługu sodowego, a powstały w ten sposób ciemnoniebieski roztwór reakcyjny zatęża się pod próż-nią na łaźni o temperaturze 30—40°. Wykryształizowany produkt reakcji odsącza się na nuczcy, przemywa wodą, a następnie silnie ochłodzonym metanolem i suszy w próżni w temperaturze 60—70°. Otrzymuje się 1,2 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -ben-zoiloksy-3,20,21-trójketopreg-nadien w postaci jego 21-me-tylopółacetalu.

Substancję wyjściową zastosowaną w powyższym przy-kładzie otrzymuje się następująco:

6,0 $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 17 α , 21-trójhdyroksy-3,20-dwuketopreg-nadienu ogrzewa się razem z 6,0 ml ortobenzoesanu trójetylowego i 0,025 g jednowo-dzianu kwasu tolueno-4-sulfonowego w 6,0 ml dwumetyloformamidu w ciągu 3 godzin w temperaturze 105—110°. Następnie lekko brunatnawy roztwór reak-cyjny odparowuje się całkowicie pod próżnią. Pozosta-łość rozprowadza się w małej ilości metanolu. Trudno-rozpuszczalną substancję wyjściową oddziela się, a od-parowany ług macierzysty krystalizuje się z mieszaniny toluenu i acetonu, otrzymując $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21(1'-etoksy)-benzalidenodwu-oksy-3,20-dwuketopreg-nadien o temperaturze topnienia 205—210°.

2,5 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α , 21(1'-etoksy)-benzylidenodwuoksy- 3,20-dwuketo-preg-nadienu rozpuszcza się w 30 ml etanolu i miesza z 5 ml 1-n kwasu siarkowego w temperaturze 40° w ciągu 2 minut. Mieszaninę reakcyjną całkowicie odparowuje się pod próżnią, pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -benzoiloksy- 3,20-dwuketopre-g-nadien.

Przykład IV. W naczyniu ze szlifowanym korkiem, na 2,5 litra wysterylizowanej płynnej pożywki zawierającej 2,5 g ekstraktu drożdżowego i 2,5 g peptonu rozwija się hodowlę *Corynebacterium simplex* pozostawiając ją w ciągu 24 godzin w temperaturze 28°C w warunkach napowietrzania. Do otrzymanej w ten sposób brzezki z florą bakteryjną dodaje się roztwór 1,135 g wodzianu Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnanu w 100 ml metanolu i całość wytrząsa w ciągu 62 godzin w temperaturze 28°C przy dobrym napowietrzeniu.

Brzezkię fermentacyjną ekstrahuje się następnie kilkakrotnie octanem etylu, połączone ekstrakty suszy się nadsiarczanem sodowym, a roztwór odparowuje się. Z półstałej pozostałości drogą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym za pomocą mieszaniny chloroform — metanol (97 : 3) jako rozpuszczalnika rozdzielającego, a następnie eluowania mieszaniną octan etylu — metanol (9 : 1) i zateżenia eluatu pod próżnią przy stopniowym dodawaniu wody otrzymuje się czysty Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnadien w postaci 21-metylopólacetalu o temperaturze topnienia 251—255°C (przy żółtym zabarwieniu się z niewielkim rozkładem).

Po ponownym rozpuszczeniu otrzymanego 21-pólacetalu w acetonie, wlaniu tego roztworu do wody i zupełnym oddestylowaniu acetonu otrzymuje się odpowiedni wodzian 21-aldehydu.

Przykład V. Do mieszaniny 2,270 g wodzianu Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnanu, 125 ml III-rzęd.-butanolu i 1,26 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 2,22 g dwutlenku selenu i ogrzewa całość w ciągu 48 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym wytrącony selen odsąca się, a przesącz zateża pod próżnią. Żółtoczerwoną pozostałość rozpuszcza się w 250 ml octanu etylu, wytrząsa roztwór w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut z 0,025 g dwutlenku manganu, następnie nierozpuszczalne cząstki stałe odsąca się i ekstrahuje przesącz kolejno 0,1 n roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą.

Roztwór w octanie etylu osuszony nad siarczanem sodowym po odparowaniu dostarcza surowego produktu odwodornienia. Z produktu tego drogą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym za pomocą mieszaniny chloroform — metanol (97 : 3) jako rozpuszczalnika rozdzielającego, następnego eluowania mieszaniną octanu etylu — metanol (9 : 1) i zateżenia eluatu przy stopniowym dodawaniu wody, otrzymuje się czysty Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnadien w postaci 21-metylopólacetalu o temperaturze topnienia 251—255°C (przy żółtym zabarwieniu się i nieznacznym rozkładzie).

Po ponownym rozpuszczeniu otrzymanego 21-pólacetalu w acetonie, wlaniu tego roztworu do wody i zupełnym oddestylowaniu acetonu otrzymuje się odpowiedni wodzian 21-aldehydu.

Przykład VI. 2,250 g wodzianu Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnadienu zalewa się 1% roztworem chlorowodoru w bezwodnym etanolu. Całość miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, roztwór odparowuje się następnie pod próżnią, a surowy dwumetyloacetal ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Drogą chromatografii na

75 g obojętnego tlenku glinu (o stopniu aktywności IV), eluowania za pomocą chlorku metylenu i odparowaniu otrzymuje się surowy Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-21,21-dwuetoksy-3,20-dwuketopregnadien, który oczyszcza się na drodze przekrystalizowania z mieszaniny aceton — eter.

1,265 g tak otrzymanego Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-21,21-dwuetoksy-3,20-dwuketopregnadienu rozpuszcza się w 125 ml czterowodorofuranu i dodaje 375 ml 2,66 molowego wodnego roztworu kwasu nadchlorowego. Roztwór ten poddaje się w ciągu 24 godzin powolnej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym oddestylowując mieszaninę czterowodorofuran — woda zastępuje się na bieżąco. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się następnie 500 ml wody i zateża pod próżnią w celu usunięcia czterowodorofuranu, przy czym wytrąca się wodzian Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnadienu.

1,020 g tak otrzymanego wodzianu aldehydu rozpuszcza się w 100 ml metanolu, a roztwór po dodaniu 0,1 ml lodowatego kwasu octowego i 400 ml wody zateża się pod próżnią do objętości około 50 ml. Otrzymuje się w ten sposób Δ^4 -6 α -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregnadien w postaci 21-metylopólacetalu o temperaturze topnienia 251—255°C (przy żółtym zabarwieniu się, z niewielkim rozkładem).

Przykład VII. 1,210 g wodzianu Δ^4 -6 α -9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-trójketopregnadienu zalewa się 125 ml 1% roztworu chlorowodoru w metanolu. Po 24 godzinnym mieszanii mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej, zateża się ją pod próżnią, surowy dwumetyloacetal ekstrahuje się chlorkiem metylenu, a roztwór sączy się przez kolumnę z 25 g tlenku glinu (o stopniu aktywności II). Pozostałość, otrzymaną po odparowaniu zebranego za pomocą mieszaniny chlorek metylenu — eter (1 : 3) cienkowarstwowo-chromatograficznie jednorodnego eluatu, rozpuszcza się w czterowodorofuranie, zateża roztwór do małej objętości i dodaje ostrożnie metanol. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się Δ^4 -6 α ,9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwumetoksy-3,20-dwuketopregnadien.

0,510 g tak otrzymanego Δ^4 -6 α ,9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwumetoksy-3,20-dwuketopregnadienu rozpuszcza się w 50 ml czterowodorofuranu i dodaje 200 ml 2,66 molowego wodnego roztworu kwasu nadchlorowego. Roztwór ten poddaje się w ciągu 10 godzin powolnej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym oddestylowując mieszaninę czterowodorofuran — woda zastępuje się na bieżąco. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 250 ml wody i zateża pod próżnią w celu usunięcia czterowodorofuranu, przy czym wytrąca się wodzian Δ^4 -6 α ,9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-trójketopregnadien.

0,385 g tak otrzymanego wodzianu aldehydu rozpuszcza się w 50 ml metanolu, a roztwór, po dodaniu 0,05 ml lodowatego kwasu octowego i po rozcieńczeniu 200 ml wody, zateża się pod próżnią do objętości około 20 ml. Otrzymuje się w ten sposób 0,350 g Δ^4 -6 α ,9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-

trój-ketopregniadienu w postaci 21-metylopółacetalu o temperaturze topnienia 222—224°C.

Przykład VIII. 2,375 g wodzianu $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-9 β , 11 β -epoksy-17 α -propionoksy- 3,20,21-trój-ketopregniadienu rozpuszcza się w 80 ml czterowodorofuranu i powoli dodaje do ochłodzonej do temperatury -65°C mieszaniny 12,5 g kwasu fluorowodorowego w 80 ml chloroformu. Całość miesza się w temperaturze -30°C w ciągu 6 godzin, po czym mieszając wlewa się do lodowato zimnego 0,6 n roztworu wodorowęglanu sodowego. Następnie odpędza się rozpuszczalnik organiczny drogą oddestylowania pod próżnią, a wytrąconą surową fluorohydrynę odsącza się na nuczy. Przemity wodą i osuszony surowy produkt rozpuszcza się w mieszaninie toluen — aceton (80 : 20) i oczyszcza w kolumnie ze 125 g żelu krzemionkowego, przygotowanej za pomocą tej samej mieszaniny rozpuszczalników. Eluowanie za pomocą mieszaniny toluen — aceton (80 : 20) i krystalizacja odpowiednich cienkowarstwowo — chromatograficznie jednolitych frakcji przez ich rozpuszczenie w metanolu i zateżnienie przy ostrożnym dodawaniu wody, pozwala otrzymać 1,620 g czystego $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20-21-trójketopregniadienu w postaci jego 21-metylopółacetalu o temperaturze topnienia 222—224°C.

Po ponownym rozpuszczeniu otrzymanego 21-półacetalu w acetonie, wlaniu tego roztworu do wody i zupełnym oddestylowaniu acetonu otrzymuje się odpowiedni wodzian 21-aldehydu.

Przykład IX. 1 litr wysterylizowanej pożywki płynnej, zawierającej 20 g peptonu i 50 ml wyciągu namokowego kukurydzy, zadaje się 30 ml rozwijającej się hodowli *Curvularia lanata*, którą w takim samym środowisku uzyskano ze szczepu tego grzyba hodowanego na agarze, a całość w ciągu 48 godzin w temperaturze 28°C wytrząsa się stosując napowietrzenie. Do tak otrzymanego ośrodka zawierającego hodowlę grzyba dodaje się następnie roztwór 0,435 g wodzianu $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregniadienu w 50 ml etanolu i całość tą wytrząsa się w ciągu 48 godzin w temperaturze 28°C stosując napowietrzenie. Po zakończonej fermentacji brzeczkę z hodowlą odsącza się na nuczy, a przesącz ekstrahuje się mieszaniną octan etylu — eter (2 : 1).

Po odparowaniu osuszonego nad siarczanem sodowym ekstraktu otrzymuje się żółtobrazową pozostałość, którą rozpuszcza się w mieszaninie toluen — aceton (75 : 25) i na przygotowanej za pomocą tej samej mieszaniny kolumnie zawierającej 25 g żelu krzemionkowego rozdziela się chromatograficznie. Drogą krystalizacji wyekstrahowanych za pomocą metanolu z wodnego roztworu metanolu cienkowarstwowo-chromatograficznie jednolitych frakcji otrzymuje się 0,127 g $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -acetoksy-3,20,21-trójketopregniadienu w postaci jego 21-metylopółacetalu o temperaturze topnienia 251—255°C (przy żółtym zabarwieniu się i nieznacznym rozkładzie).

Po ponownym rozpuszczeniu otrzymanego 21-półacetalu w acetonie, wlaniu tego roztworu do wody i zupełnym oddestylowaniu acetonu otrzymuje się odpowiedni wodzian 21-aldehydu.

Przykład X. 6,08 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-21,21-dwubromo-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20-dwuketopregniadienu miesza się w atmosferze azo-

tu w temperaturze pokojowej łącznie z 2 g octanu potasowego w 150 ml acetonu aż próbka pobrana z roztworu reakcyjnego w chromatogramie cienkowarstwowym na żelu krzemionkowym nie wykazuje obecności substratu. Następnie aceton dokładnie oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i wodzie. Oddzielony roztwór, w chlorku metylenu przemycywa się kolejno wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, suszy nad siarczanem sodu, przesącza i odparowuje. Po przekryształizowaniu surowego produktu z mieszaniny aceton — woda otrzymuje się $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwuacetoksy-3,20-dwuketopregniadien.

2,83 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwuacetoksy-3,20-dwuketopregniadienu rozpuszcza się w 375 ml dioksanu i zadaje 1125 ml 0,133 molowego kwasu nadchlorowego. Mieszaninę reakcyjną poddaje się w ciągu 8—10 godzin powolnej destylacji, zastępując na bieżąco odpędzone ilości mieszaniny dioksan — woda. Po rozcieńczeniu całości wodą dokładnie oddestylowuje się pod próżnią, a produkt reakcji ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt przemycywa się kolejno rozcieńczonym kwasem solnym, wodą, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą, roztwór w octanie etylu suszy się następnie nad siarczanem sodu, przesącza i zupełnie odparowuje. Wytrącony surowy produkt przekryształizowuje się z metanolu, otrzymując $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-trójketopregniadien w postaci 21-metylopółacetalu.

Po ponownym rozpuszczeniu otrzymanego 21-półacetalu, w acetonie, wlaniu tego roztworu do wody i zupełnym oddestylowaniu acetonu otrzymuje się odpowiedni wodzian 21-aldehydu.

Przykład XI. 1,520 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-21,21-dwubromo-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20-dwuketopregniadienu rozpuszcza się w temperaturze 0°C w 237,5 ml bezwodnego acetonu, mieszając do roztworu tego wkrapla się w ciągu 2 godzin równomiernie 15 ml 0,4 molowej zawiesiny etylanu sodowego w benzenie, a po zakończeniu wkraplania całość miesza się jeszcze w ciągu 0,5 godziny chłodząc zewnętrznie w łaźni z lodem. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszając wlewa się do 250 ml lodowato zimnego 0,02 molowego roztworu chlorku amonu i aceton oddestylowuje się pod próżnią. Wytrącony, surowy dwumetyloacetal rozpuszcza się w mieszaninie chlorek metylenu — eter (1 : 2), ekstrakt przemycywa wodą, suszy go nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość przekryształizowuje się kilkakrotnie z mieszaniny aceton — eter, otrzymując w ten sposób $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwumetoksy-3,20-dwuketopregniadien.

Przykład XII. Do roztworu 2,33 g $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -21-dwuhydroksy-17 α -propionoksy-3,20-dwuketopregniadienu w 5,0 ml bezwodnej pirydyny dodając w temperaturze 0—3°C w ciągu 1 godziny w 6 porcjach łącznie 1,80 g bromku tolueno-4-sulfonylu i pozostawia całość w ciągu 60 godzin w temperaturze 10—12°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 7,5 ml mieszaniny metanol — eter, produkt krystaliczny odsącza się na nuczy, przemycywa niewielką ilością eteru i suszy pod próżnią. Otrzymuje się 2,45 g surowej

solu pirydyniowej, którą stosuje się bezpośrednio, nie prowadząc dalszego oczyszczania, w następnej reakcji z p-nitrozodwumetyloaniliną.

2,25 g surowej soli pirydyniowej rozpuszcza się lekko ogrzewając w 54 ml metanolu i 45 ml wody, roztwór chłodzi się do temperatury pokojowej i stosując płukanie 6 ml metanolu dodaje się 0,60 g p-nitrozodwumetyloaniliny, a później wkrapla 15 ml 0,2 molowego wodorowęglanu potasu. Po 72 godzinach powstałą zawieszinę kryształów odsącza się na nuczyci, czerwono-brunatny związek nitrowy przemywa się niewielką ilością 50% metanolu i suszy nad chlorkiem wapnia pod próżnią.

Z otrzymanego surowego związku nitrowego sporządza się zawieszinę w 20 ml 2 n kwasu solnego, którą najpierw nasycy się eterem i wyciąsa całość w ciągu 4 godzin. Po tym okresie trwania reakcji odsącza się białą o odcieniu żółtym brzęczkę zawierającą kryształy, placek filtracyjny przemywa się dokładnie wodą nasyczoną eterem i suszy nad chlorkiem wapnia. Przez przekrystalizowanie tak otrzymanego surowego aldehydu z mieszaniny metanol — woda otrzymuje się $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-trójketopregnenien w postaci swego 21-metylo-półacetalu o temperaturze topnienia 222—224°C.

Przykład XIII. 0,485 g wodzianu $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-3,20,21-trójketopregnenienu zalewa się 5,0 ml bezwodnika octowego, a po ochłodzeniu całości w mieszaninie lod — woda, w warunkach wykluczenia dostępu wilgoci, dodaje się 0,140 g bezwodnego chlorku cynku. Po 4 godzinnym mieszanym w temperaturze 0—3°C, całość zadaje się 6,25 ml 0,4 molowego roztworu octanu w lodowatym kwasie octowym i ostrożnie odparowuje pod próżnią. Otrzymaną pozostałość ekstrahuje się octanem etylu i wodą, przemywa 0,1 molowym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod próżnią.

Drogą preparatywną chromatografii cienkowarstwowej za pomocą mieszaniny chloroform — metanol (99 : 1) jako rozpuszczalnika rozdzielającego, następnego eluowania wodnym roztworem acetonu i odparowania otrzymuje się czysty $\Delta^{1,4-6\alpha,9\alpha}$ -dwufluoro-16 α -metylo-11 β -hydroksy-17 α -propionoksy-21,21-dwuacetoksy-3,20-dwuketopregnenien w postaci białej żółtawej żywicy. Produkt rozpuszczony w chlorku metylenu wykazuje intensywne, szerokie pasmo absorpcyjne w podczerwieni przy 5,70 mikrona.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 21-aldehydów z szeregu pregnanu oraz ich pochodnych o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluoru, R_2 oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową, a każdy z podstawników R_3 i R_4 oznacza wolną, zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową lub R_3 razem z R_4 oznaczają grupę ketonową, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub fluoru, a R_2 oznacza zestryfikowaną grupę hydroksylową, przekształca się grupę 21-hydroksylową na drodze odwodornienia w grupę aldehydową, w grupę wodzianu aldehydu lub w grupę półacetalową, albo w związku o wzorze 3, w którym R_1 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w znany sposób na drodze od-

wodornienia wiązanie podwójne w położeniach — 1,2, albo w związku o wzorze 4, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się grupę 11 β -hydroksylową w znany sposób na drodze mikrobiologicznej, zwłaszcza za pomocą mikroorganizmów rodzaju *Curvularia*, albo w związku o wzorze 5, w którym R_2 — R_4 mają wyżej podane znaczenie, rozszczepia się grupę 9 β ,11 β -epoksydową za pomocą fluowodoru lub związku uwalniającego fluowodor, albo związek o wzorze 6, w którym H_{al} oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z karboksylanami metali alkalicznych, i ewentualnie otrzymane związki o wzorze 1, w którym R_3 razem z R_4 oznaczają wolną grupę ketonową lub przynajmniej jeden z podstawników R_3 i R_4 oznacza wolną grupę hydroksylową, poddaje się estryfikacji lub eteryfikacji za pomocą środków estryfikujących lub eteryfikujących, lub też otrzymane związki o wzorze 1, w którym przynajmniej jeden z podstawników R_3 i R_4 oznacza zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę hydroksylową, traktuje się środkami hydrolizującymi.

2. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, grupę 21-hydroksylową przekształca się w grupę estru kwasu sulfonowego, otrzymany ester przekształca się za pomocą trzeciorzędowej zasady organicznej w czwartorzędową sól, a sól przeprowadza się w słabo alkalicznym roztworze za pomocą p-nitrozodwualkiloaniliny w związek 21-acinitrowy, i następnie ten ostatni związek hydrolizuje się rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu mineralnego do 21-aldehydu.

3. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, grupę 21-hydroksylową odwodornia się dającymi się redukować solami metali.

4. Sposób według zastr. 3, znamienny tym, że jako sól metalu stosuje się octan miedziowy.

5. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, grupę 21-hydroksylową utlenia się do grupy 21-aldehydowej za pomocą tlenu cząsteczkowego w obecności katalitycznych ilości, dających się redukować soli metali.

6. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, grupę 21-wodorotlenową utlenia się do grupy 21-aldehydowej za pomocą dwutlenku selenowego w metanolu lub lodowatym kwasie octowym.

7. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że w związku o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastr. 1, grupę 21-wodorotlenową utlenia się do grupy 21-aldehydowej za pomocą dwutlenku manganu.

8. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że związek o wzorze 3, w którym R_1 — R_4 mają znaczenie podane w zastr. 1, odwodornia się za pomocą dwutlenku selenowego lub kwasu selenowego w trzeciorzędowym alkoholu alifatycznym.

9. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że związki o wzorze 3, w którym R_1 — R_4 mają znaczenie podane w zastr. 1, odwodornia się 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyano-1,4-benzochinonem we wrzącym benzenie lub dioksanie.

10. Sposób według zastr. 1, znamienny tym, że w celu odwodornienia w położeniach-1,2 związku o wzo-

rze 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, bromuje się go w znany sposób w położeniu-2 a z otrzymanej pochodnej bromowej odszczepia się bromowodor.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do związków o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, wprowadza się podwójne wiązanie w położeniach-1,2 przez odwodornienie na drodze mikrobiologicznej.

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że odwodornienie na drodze mikrobiologicznej prowadzi się za pomocą hodowli rodzaju *Corynebakterium simplex*, *Septomyxa affinis* lub *Didymella lycopersici* lub wydzielonych z ich grzybni enzymów.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 4, w którym $R_2 - R_4$ mają znaczenie podane w zastrz. 1, wprowadza się grupę 11-hydroksylową przez odwodornienie na drodze mikrobiologicznej za pomocą hodowli rodzaju *Curvularia lunata* lub *Curvularia pallescens*.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 5, w którym $R_2 - R_4$ mają znaczenie podane w zastrz. 1, grupę 9 β ,11 β -epoksydową rozszczepia się za pomocą fluorowodoru w obojętnym rozpuszczalniku.

15. Sposób według zastrz. 14, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się chloroform, czterowodorofuran lub dwumetyloformamid.

16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 5, w którym $R_2 - R_4$ mają znaczenie podane w zastrz. 1, grupę 9 β ,11 β -epoksydową rozszczepia się za pomocą adduktu kwasu fluorowodorowego z mocznikiem.

17. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako karboksylany metali w reakcji ze związkiem o wzorze 5, stosuje się octany metali alkalicznych lub octan srebra.

18. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako alkoholan metalu alkalicznego w reakcji ze związkiem o wzorze 5, stosuje się metylan sodu.

19. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się alkohole w obecności kwaśnego katalizatora.

20. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się alkohole o 1—8 atomach węgla.

21. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że ja-

ko środki eteryfikujące stosuje się niższe alkohole alifatyczne.

22. Sposób według zastrz. 21, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się alkohol metylowy, etylowy lub propylowy.

23. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się jednopierścieniowe, niższe alkohole aryloalifatyczne.

24. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się wielowodorotlenowe alkohole.

25. Sposób według zastrz. 24, **znamienny tym**, że jako środki eteryfikujące stosuje się glikol etylenowy.

26. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się halogenki lub bezwodniki kwasów karboksylowych w obecności silnych kwasów nieorganicznych lub organicznych kwasów sulfonowych.

27. Sposób według zastrz. 26, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się bezwodnik octowy i kwas p-toluenosulfonowy.

28. Sposób według zastrz. 26, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się halogenki lub bezwodniki kwasów karboksylowych w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej.

29. Sposób według zastrz. 26—28, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się pochodne kwasu karboksylowego o 1—18 atomach węgla.

30. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się pochodne niższego kwasu alifatycznego.

31. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że jako środki estryfikujące stosuje się pochodne kwasu octowego.

32. Sposób według zastrz. 1—7, **znamienny tym**, że jako wyjściowy związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -propionoksy-3,20-dwuketopregnadien.

33. Sposób według zastrz. 1—7, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się $\Delta^{1,4-6\alpha}$ -fluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17-acetoksy-3,20-dwuketopregnadien.

34. Sposób według zastrz. 1—7, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się $\Delta^{1,4-6\alpha}$, 9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 21-dwuhydroksy-17 α -benzoioksy-3,20-dwuketopregnadien.

