

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59778

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 06.VI.1964 (P 104 792)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.V.1970

Kl. 12 o, 25/05

MKP C 07 c

169/26

CZYTELNI
UKDUrzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej LudowejWspółtwórcy wynalazku: Percy Lavon Julian, Arthur Magnani, Joe
Marion Hiil, Thomas Carl AschnerWłaściciel patentu: Smith Kline et French Laboratories, Filadelfia (Sta-
ny Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania związków kortykosterydowych

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kortykosterydów stanowiących związki pośrednie przy wytwarzaniu sterydów użytecznych do celów terapeutycznych np. takich jak hydrokortyzon, prednisolon, trójamcinolon, acetonid, deksametazon, parametazon.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania kortykosterydów o ogólnym wzorze 3, w którym to wzorze R oznacza atom wodoru, grupę α -metylową, β -metylową, α -hydroksylową, a Ac oznacza grupę acetylową.

Znane jest np. z opisu patentowego NRF 1 134 074 wytwarzanie podobnych związków (zawierających w położeniu 16 grupę metylenową) przez bromowanie 17-hydroksypregnenolonów i następne traktowanie uzyskanej mieszaniny zawierającej trójbromek, jak też izomery 5,6 dwubromopochodnych sterydu, nadmiarem jodku metalu alkalicznego, przy czym uzyskuje się produkt z wydajnością 62% wydajności teoretycznej w stosunku do materiału wyjściowego.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie sterydu o wzorze 3 z większą wydajnością aniżeli w znanych metodach.

Istota wynalazku polega na tym, że 5 pregnandio-
lo-3 β ,17 α -on-20 o wzorze 1, w którym R ma wy-
żej podane znaczenie, jednak najkorzystniej pod-
stawiony jest w położeniu 16 grupą CH_3 lub OH,
poddaje się reakcji z około dwoma molami bromu,
po czym z mieszaniny 5,6,21-trójbromopregnanidio-

2 lo-3 β ,17 α -onu-20 o wzorze 2 w którym R ma wy-
żej podane znaczenie, jednak najkorzystniej oznacza
grupę CH_3 lub OH, wyodrębnia się 5 α ,6 β ,21-trójbro-
mopregnanidio-3 β ,17 α -on-20 i działa nań 2-3 mo-
lami jodku metalu alkalicznego w obecności soli
metal alkalicznego i kwasu karboksylowego, po
czym otrzymaną 5,6-dehydro-pochodną acyluje się
w pozycji 21 do związku o wzorze 3 i ewentualnie
utlenia do odpowiednich 4-pregnenandio-17 α ,21-dio-
nów-3,20, o wzorze 4 w którym wszystkie podstaw-
niki mają wyżej podane znaczenie.

Jako materiał wyjściowy w sposobie według wy-
nalazku stosuje się łatwo dostępne odpowiednio
podstawione 17 α -hydroksypregnenolony o wzorze
ogólnym 1 (4 β pregnandio-3 β ,17 α -ony-20), które
bromuje się do 5,6,12-trójbromopregnanidio-3 β ,17
 α -onu-20. W praktyce reakcję przeprowadza się
na zimno z około 1 molem bromu w mieszaninie
chlorku metylenu i pirydyny. Następnie dodaje się
drugi mol bromu jednocześnie z metanolem i kwa-
sem chlorowcowodorowym, najkorzystniej z chloro-
wodem w postaci gazowej, w temperaturze zbli-
żonej do pokojowej. Powstały produkt trójbromowy
w postaci chlorowcowodoru jest rozpuszczalny w
środku reakcyjnym.

Stwierdzono, że w tym etapie syntezy korzystnie
jest działać na mieszaninę reakcyjną czynnikiem
usuającym chlorowcowodór z cząsteczkowego
kompleksu, wskutek czego uzyskuje się wolny trój-
bromek. W tym celu można stosować między inny-

mi czynniki o charakterze słabej zasady, na przykład takie jak węglany metali alkalicznych, niższe karboksylany metali alkalicznych, zwłaszcza kwaśne węglany tych metali jak sodowe lub potasowe. W celu uniknięcia dehomooannulacji pierścienia E silne zasady można stosować jedynie przez bardzo krótki okres czasu. To postępowanie neutralizacyjne zapobiega szkodliwemu przejściu kompleksów chlorowcowodorowych trójbromku do następnego etapu procesu.

Najbardziej odpowiednim rozpuszczalnikiem dla powyższej reakcji jest mieszanina chlorku metylenu i metanolu lub chloroformu i metanolu, aczkolwiek można stosować także i inne rozpuszczalniki lub ich mieszaniny, jak dioksan, dwuchloroetylen itp. Reakcję powyższą najwygodniej jest prowadzić w temperaturze pokojowej.

Stwierdzono, że w czasie reakcji bromowania oprócz trójbromku powstaje także 5,6 dwubromek w postaci cis i trans, w przeważającym stopniu trans-5 α ,6 β -dwubromek — po neutralizacji łatwo wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, natomiast w roztworze pozostaje cis-5,6-dwubromek. Fakt ten posiada bardzo duże znaczenie, bowiem stosując odpowiednie reagenty odszczepiające chlorowcie, jak np. pył cynkowy i kwas octowy lub chlorek chromawy można przeprowadzić niewyodrębnione produkty, głównie izomery dwubromku w postaci cis i 5 α ,6 β -trans w produkt wyjściowy o strukturze 4 Δ _{5,6} odpowiadający wzorowi 1 i ponownie użyć go do bromowania, wskutek czego bardzo znacznie zwiększa się ogólna wydajność syntezy.

Stwierdzono również, że trans-5,6-dwubromek ulega drugiej w szeregu reakcji, mianowicie odszczepieniu bromu, tylko umiarkowanie, natomiast w tych samych warunkach cis-5,6-dwubromek rozkłada się bardzo szybko co pociąga za sobą wydzielanie się dużych ilości bromowodoru, a to z kolei powoduje nie tylko straty materiału wyjściowego, lecz i tworzenie się znacznych ilości niepożądanych produktów ubocznych, a tym samym znacznie obniża wydajność reakcji. Znaczenie tego odkrycia podkreśla stwierdzony fakt, że wydajność etapu odszczepienia bromu w przypadku użycia mieszaniny trójbromków nie tylko nie jest większa, lecz w rzeczywistości nieco się obniża w porównaniu z wydajnością w przypadku użycia w reakcji wyodrębnionego trans-5,6-dwubromku — jako materiału wyjściowego.

Drugi etap sposobu według wynalazku polega na poddaniu 5 α ,6 β ,21-trójbromopregnen-3 β ,17 α -onu 20 o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie i wyodrębnionego z mieszaniny reakcyjnej po bromowaniu, reakcji z jodkiem metalu alkalicznego, zwykle jodkiem sodowym lub potasowym, w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego, niereaktywnego w stosunku do składników reakcji, a w którym składniki te dobrze się rozpuszczają, jak zwłaszcza aceton lub keton metyloetylowy, przy czym zamiast stosowania dużego nadmiaru jodku korzystniejsze jest wprowadzenie go do reakcji w ilości około 2–3 równoważników molowych w stosunku do sterydu.

Ponadto nieoczekiwanie stwierdzono, że obecność niższego karboksylanu metalu alkalicznego jak octan sodowy lub potasowy, zabezpiecza przed obec-

nością nawet drobnych śladów kwasu, który mógłby zakłócać reakcję z jodkiem potasu i wytwarzać silnie redukujący jodowodor. Wymieniana sól kwasu karboksylowego nie przeszkadza jednak w spokojnym odszczepieniu chlorowca w pozycji 5,6. Ponadto obecność związku alkalicznego umożliwia usunięcie jodu w miarę jego powstawania podczas reakcji.

Po wstępnym okresie reakcji, który trwa około 1–3 godzin i odbywa się zwykle w temperaturze pokojowej i w obecności niewielkiej ilości octanu metalu alkalicznego, dodaje się pozostałą ilość soli i kontynuuje reakcję do końca stosując ogrzewanie, najlepiej pod chłodnicą zwrotną, w celu wprowadzenia grupy acetoksyłowej w pozycję 21. W razie potrzeby do mieszaniny reakcyjnej można dodać małą ilość kwasu octowego. Octan metalu alkalicznego jest przy tym bardziej odpowiedni od innych alkalicznych czynników wiążących jod, ponieważ wprowadzenie grupy acetoksyłowej w pozycji 21 można przeprowadzać bezpośrednio.

Znane dotychczas sposoby odszczepiania bromu polegają na traktowaniu 5,6-dwubromu jodkami metali alkalicznych, zwykle użytymi w dużym nadmiarze, przynajmniej aż do całkowitego wydzielania jodu podczas reakcji. Naraża to reaktywne związki ketonowe na działanie mieszaniny reakcyjnej nasyconej jodem, co prowadzi do niekontrolowanego jodowania aktywnych pozycji ketonowych i do powstawania niepożądanych produktów ubocznych.

W sposobie według wynalazku unika się tej niedogodności ponieważ w miarę tworzenia się jodu jod bezpośrednio reaguje z czynnikiem „wiążącym jod”, na przykład z karboksylanem metalu alkalicznego. Ponadto stosowanie jodku w minimalnych ilościach przy jednocześnie dobrej wydajności jest korzystne również i z przyczyn ekonomicznych.

Dzięki obecności dodatku alkalicznego w czasie reakcji można uniknąć również konieczności późniejszego traktowania mieszaniny reakcyjnej tiosiarczanem sodowym w celu usunięcia jodu, jak to ma miejsce w sposobach znanych dotychczas, aczkolwiek traktowanie tiosiarczanem sodowym może być również stosowane. Oprócz kosztownego rozcieńczania w tych sposobach, nieodzownego w celu oddzielenia pożądanego produktu, w sposobie według wynalazku unika się powstawania niepożądanych związków siarkowych, które powstają na skutek użycia tiosiarczanu.

Ogólna wydajność wartościowych niepodstawionych szeregów, według wzoru 1, w których R oznacza atom wodoru, wynosi w sposobie według wynalazku około 108% wagowo w stosunku do 17 α -hydroksypregnenolonu (poprzez trójbromek) przy wydajności teoretycznej 114%. Otrzymane związki są dowolnie podstawionymi 21-octanami 5-pregnen-3 β ,17 α ,21-onami-20 (związki o wzorze 3).

Stwierdzono, że powyższa reakcja jest przydatna w przypadku wielu 17 α -hydroksypregnenolonów o wzorze ogólnym 1.

Największe znaczenie przemysłowe obok niepodstawionych macierzystych szeregów przedstawiają związki o wzorze ogólnym 1, podstawione w pozycji 16, zwłaszcza szeregi 16 α -metylowy i 16 α -hy-

droksylowy. Stwierdzono, że w silnie kwaśnym środowisku, w obecności nadmiaru bromu, albo w środowisku silnie alkalicznym ma miejsce powiększenie pierścienia D w pozycji 17. Ta uboczna reakcja posiada szczególne znaczenie u szeregów 16 α -hydroksylowych. W trakcie prowadzenia reakcji należy wówczas unikać warunków silnie kwaśnych lub zasadowych.

Związki o wzorze ogólnym 3 można przeprowadzić przez utlenienie w Związek S Reichsteina o wzorze 4, w którym wszystkie podstawniki mają podane znaczenie. Utlenianie można przeprowadzać za pomocą chemicznych środków utleniających, jak opisane poniżej utlenianie według Jonesa, albo też znanymi sposobami fermentacyjnymi, na przykład przy użyciu *Flavobacterium dehydrogenans* var. *hydrolyticum*, *Corynebacterium mediolanum*, *Acetobacter pasteurianum* lub gatunków *Streptomyces* jak na przykład *aureofaciens*. Często podczas reakcji fermentacyjnych 21-esteru sterydu o wzorze 3 ulega hydrolizie dając alkohol Związku S (o wzorze 4). Podczas utleniania chemicznego należy specjalnie zabezpieczać wrażliwe grupy funkcyjne, jak grupę 16- α hydroksylową, na przykład przez tworzenie estru lub 16,17-acetonidu.

W przypadku utleniania sterydu na drodze chemicznej stosuje się częściowe bromowanie pregnen-
trianolów w pozycji 5,6, przeprowadzone w znany sposób, na przykład 1 molem bromu w chlorku metylenu, korzystnie w obecności pirydyny. Do utlenienia korzystnie stosuje się zmodyfikowany odczynnik Jonesa (zmodyfikowana reakcja Kilianiego) w celu dalszego utleniania sterydu w pozycji 3 bez rozszczepienia na 17-ketosteryd.

Odczynnik Jonesa oraz warunki reakcji przy jego stosowaniu są znane (Bowden i inni *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 39 lub „*Steroids*”, Fieser, 1959, str., 52 i 224). Odczynnik składa się z kwasu (lub bezwodnika) chromowego, kwasu siarkowego i wody. Jako środowisko reakcji zwykle stosuje się organiczny rozpuszczalnik betonowy, jak aceton lub keton metyloetylowy. Stwierdzono, że w szczególnym przypadku utleniania, który ma miejsce w sposobie według wynalazku specjalnie korzystny jest układ rozpuszczalników składający się z acetonu lub ketonu metyloetylowego i rozpuszczalników zawierających chlor, jak chlorek metylenu, chloroform, dwuchloroetylen itd. Nieco mniej odpowiednie są inne rozpuszczalniki, jak dwumetyloformamid, pirydyna itd. Jednak najlepszym i najkorzystniejszym układem rozpuszczalników jest układ aceton – chlorek metylenu. Utlenianie przeprowadza się zwykle na zimno, w temperaturze około 0 do 10°C.

W razie potrzeby można oddzielić w 21-octan 5 α , 6 β -dwubromopregnantriol-3 β ,17 α ,21-onu-20 i użyć go w opisanym wyżej pierwszym etapie reakcji sposobu według wynalazku. Zabezpiecza to przed przypadkowymi reakcjami w trakcie dalszych etapów procesu.

Z otrzymanego wtórnego 21 octanu 5,6-dwubromopregnan-
diolo-17 α ,21-dionu-3,20 odszczepia się następnie brom w typowych warunkach jak na przykład przy użyciu cynku w obecności kwasu octowego lub przy użyciu chlorku chromowego. W trakcie odszczepiania bromu ma miejsce częściowo

izomeryzacja podwójnego wiązania w pozycji 5,6 na pożądaną układ sprzężony 4,5. W celu przeprowadzenia izomeryzacji – lub przesunięcia podwójnego wiązania w pozycję 4,5 korzystnie jest otrzymany produkt, po odszczepieniu bromu, poddać działaniu kwasu, na przykład kwasu chlorowodorowego, otrzymując pożądaną octan Związku S Reichsteina o wzorze 4. Etapy odszczepiania bromu i izomeryzacji przeprowadza się w typowych warunkach, zwykle w temperaturach umiarkowanych, poniżej 50°C. W wyższych temperaturach, w środowisku kwaśnym lub zasadowym, otrzymuje się alkohol Związku S.

Szczególne dobre wydajności w rezultacie utleniania na drodze chemicznej osiąga się u szeregów 16-metylowych. W przypadku szeregów macierzystych Związku S Reichsteina o wzorze 4 całkowite postępowanie utleniające pozwala uzyskać wydajność około 90–95% wagowych w stosunku do materiału wyjściowego.

Oprócz wysokich wydajności reakcji w stosunku do wydajności w dotychczas znanych sposobach do zalet w sposobie według wynalazku należą: możliwość operowania większymi wsadami, krótszy czas produkcji, znacznie niższe koszty materiałowe i większa wydajność przerobowa aparatury.

Otrzymane w ten sposób podstawione i niepodstawione pochodne Związku S Reichsteina o wzorze 4 przeprowadza się następnie w przydatne handlowo kortykosterydy przez wprowadzenie w znany sposób na drodze fermentacji grupy 11-hydroksylowej lub/oraz grupy $\Delta_{1,2}$, lub/oraz – za pomocą znanych metod chemicznych przez wprowadzenie takich użytecznych grup jak 9 α -fluorow, 6-fluorow albo metylowa.

Określenie „metal alkaliczny” jest użyte w sensie ogólnie przyjętym – oznacza ono zwłaszcza kationy: sodowy, potasowy lub wapniowy. Ilość atomów węgla w „niższym karboksylanie” wynosi najwyżej 6.

W sposobie według wynalazku można dokonywać pewnych modyfikacji w postępowaniu, zwłaszcza w poszczególnych etapach, które osobno są znane, na przykład przez użycie pochodnych 3-acetylowych, innych rozpuszczalników lub równoważnych reagentów, jednak istota sposobu według wynalazku nie ulega przy tym zmianie.

Tok postępowania w sposobie według wynalazku oraz jego zalety ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. Do mieszaniny 66,4 kg 17 α -hydroksypregnanolu, 498 l chlorku metylenu i 3,32 l pirydyny ochłodzonej do temperatury 8°C, dodaje się mieszaninę 33,2 kg bromu w 33,2 l chlorku metylenu. Po krótkim okresie mieszania, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do około 30°C i mieszając dodaje 33,2 l metanolu, a następnie część roztworu 34,7 kg bromu w 33,2 l chlorku metylenu. Przez mieszaninę przepuszcza się za pomocą bełkotki suchy chlorowódór, aż do chwili rozpoczęcia bromowania w pozycji 21, po czym szybko dodaje się resztę roztworu bromu. Po dodaniu 66,4 l metanolu powoli wprowadza się roztwór 42,03 kg kwaśnego węglanu sodowego w 498 l wody. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i miesza przez 2 godziny w temperaturze 0°C, po czym powstały osad oddziela się, myje i suszy. Otrzymuje się około 92 kg trójbromku.

Ługi macierzyste łączy się i odstawia w celu rozdzielania się. Warstwę organiczną oddziela się, rozcieńcza metanolem oraz kwasem octowym i odszczepia brom za pomocą pyłu cynkowego. Brom w warstwie organicznej można również odszczepić w znany sposób za pomocą chlorku chromawego. Odzyskany materiał wyjściowy wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób.

Otrzymany powyżej trójbromek około 92 kg przeprowadza się w postać zawiesiny w 380 l acetonu zawierającego 57 kg jodku sodowego i dodaje się część (9,5 kg ze 135 kg) octanu potasowego. Po godzinie mieszania dodaje się 570 l acetonu, pozostały octan potasowy (125,5 kg) i 9 kg kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, zagęszcza i następnie rozcieńcza 900 l wody. Po oddzieleniu i wysuszeniu otrzymuje się około 63 kg 21-octanu 5-pregnenotriolo-3 β ,17 α ,21-onu-20, który można łatwo przekrystalizować.

40 kg wysuszonego octanu pregnenotriolonu rozpuszcza się w 160 l chlorku metylenu, ochładza do 5–8° C i dodaje 1,6 l pirydyny. Następnie dodaje się roztwór 18 kg bromu w 20 l chlorku metylenu, 480 acetonu i ponownie oziębia do 0–5° C, po czym jak można najszybciej dodaje się roztwór 15,77 kg kwasu chromowego i 13,545 l kwasu siarkowego w 16 l wody (odczynnik Jonesa) utrzymując temperaturę poniżej 23° C.

Odczynnik należy dodawać w ciągu 10 do 15 minut, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się przez dalsze 30 minut.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 280 l chlorku metylenu, 700 l wody, mieszając podgrzewa się ją do temperatury 30° C i następnie pozostawia w celu oddzielenia się warstwy chlorku metylenu. Warstwę tę przemywa się wodą, dodaje 120 l metanolu i 20 l kwasu octowego i w znany sposób odszczepia brom pyłem cynkowym. Po zdekantowaniu z nad cynku, temperaturę mieszaniny nastawia się na 30° C, dodaje 16 l kwasu solnego i miesza w ciągu 30 minut, po czym dodaje się 700 l wody, oddziela warstwę chlorku metylenu, przemywa ją 10% roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego i następnie wodą — do zobojętnienia. Roztwór w chlorku metylenu odparowuje się do konsystencji bardzo gęstego szlamu, dodaje 280 l acetonu i ponownie zagęszcza do objętości około 120 l. Masę oziębia się do temperatury 0° C i miesza w tej temperaturze w ciągu 2 godzin, a następnie poddaje filtracji.

Wydajność octanu Związku S wynosi 82–88% wagowych w stosunku do użytego 21-acetoksy-17 α -hydroksypregnenolonu. Temperatura topnienia 228–236° C.

Przykład II. Mieszaninę 1 części wagowej 16 α -metylo-4 β -pregnendiolo-3 β ,17 α -onu-20 (T.t. 245–250° C), 7 części wagowych chlorku metylenu i 0,05 części wagowych pirydyny poddaje się w temperaturze 8° C reakcji z 0,5 częściami wagowymi bromu w 0,5 części wagowych chlorku metylenu. Po krótkim okresie mieszania mieszaninę podgrzewa się do temperatury 35–38° C i dodaje 0,2 części wagowe metanolu oraz nieco z 0,48 części wagowych bromu. Przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się za pomocą bełkotki, suchy chloro-

wodór aż do chwili rozpoczęcia bromowania w pozycji 21, po czym wprowadza się resztę bromu. Po krótkim okresie mieszania, mieszaninę ochładza się do około 10° C i ostrożnie dodaje 0,365 części wagowych kwaśnego węglanu sodowego rozpuszczonego w 1 części wagowej wody. Trójbromek wytrąca się w trakcie mieszania w temperaturze 0–5° C w ciągu 1 godziny. Po odfiltrowaniu i przemyciu wodą otrzymuje się 16 α -metylo-5 α ,6 β ,21-trójbromopregnendiolo-3 β ,17 α -onu-20.

Do oddzielonego trans-5 α ,6 β -trójbromku (1 część wagowa) rozpuszczonego w 4 częściach wagowych acetonu z dodatkiem 0,1 części wagowych octanu potasowego, mieszając dodaje się 0,76 części wagowych jodku sodowego.

Następnie w ciągu 1 godziny utrzymując temperaturę pokojową, dodaje się 6 części wagowych acetonu, 1,6 części wagowych octanu potasowego i 0,1 części wagowej metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym zateża ją odbierając 6 części wagowych rozpuszczalnika, który przeznaczają się do ponownego użycia. Następnie dodaje się 2 części wagowe wody i kontynuuje destylację pod próżnią w celu usunięcia resztek acetonu. Po dadaniu wody, ochłodzeniu i filtracji, otrzymuje się 21-octan 16 α -metylo-4 β -pregnentiolo-3 β ,17 α ,21-onu-20 (16-methylmonac acetate) o temperaturze topnienia 170–180° C (po szlamowaniu) lub 180–185° C (po oczyszczeniu węglem drzewnym z acetonem).

Wyjściowy materiał 16 α -metylo-17 α -hydroksypregnenolon odzyskuje się z cis i trans-6 β ,5 α -dwubromków z powyższego etapu bromowania w sposób następujący. Wyciąg w chlorku metylenu i ługi macierzyste z etapu bromowania przemywa się wodą aż do zobojętnienia i w temperaturze wrzenia miesza z metanolem, kwasem octowym oraz pyłem cynkowym. Po 20–30 minutach mieszania, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, pozostawia w spokoju w celu odstawienia i dekantuje. Zdekantowany roztwór zateża się i chłodzi, a otrzymany 16 α -metylo-17 α -hydroksypregnenolon poddaje ponownemu bromowaniu.

Do 20 kg 21-octanu 16 α -metylo-4 β -pregnentiolo-3 β ,17 α ,21-onu-20 rozpuszczonego w 80 l chlorku metylenu, ochłodzonego do 5° C, dodaje się kolejno 0,8 l pirydyny, roztwór 9 kg bromu w 10 l chlorku metylenu i 240 l acetonu, po czym mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury 0–5° C. Następnie dodaje się roztwór 7,88 kg kwasu chromowego i 6,77 l kwasu siarkowego w 8 l wody, utrzymując temperaturę poniżej 23° C i krótko miesza.

Po dodaniu 140 l chlorku metylenu i następnie 350 l wody, mieszaninę przy ciągłym mieszanii podgrzewa się do temperatury 30° C, oddziela warstwę organiczną, przemywa ją wodą, rozcieńcza 60 l metanolu i 10 l kwasu octowego, po czym za pomocą pyłu cynkowego odszczepia się brom. Roztwór dekantuje się z nad cynku i w temperaturze 30° C dodaje 8 l stężonego kwasu solnego, miesza przez 30 minut i dodaje 350 l wody. Oddzieloną warstwę chlorku metylenu przemywa się najpierw 10% roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie wodą — do zobojętnienia. Roztwór w chlorku metylenu odparowuje się do konsystencji bardzo gęstego szlamu, dodaje 140 l acetonu i mieszaninę

ponownie stęży. Po oziębieniu otrzymuje się z dużą wydajnością octan 16 α -metylo-podstawionego Związku S, którego temperatura topnienia wynosi 98–103°C.

Przykład III. Do roztworu 35 g 5-pregnen-triolo-3 β ,16 α ,17 α -onu-20 (T.t. 242–246°C) w 350 ml chlorku metylenu i 9 ml pirydyny dodaje się powoli, w trakcie mieszania, roztwór 16,8 g bromu w 35 ml chlorku metylenu, następnie 15 ml metanolu i kontynuuje mieszanie przez 30 minut. Następnie dodaje się 2 ml osobno przygotowanego roztworu bromu, przepuszcza gazowy chlorowódor w ilości wystarczającej do zneutralizowania pirydyny i zapoczątkowania reakcji bromowania w pozycji 21, a po odbarwieniu się mieszaniny reakcyjnej, dodaje się resztę roztworu bromu w miarę jego zużycia.

Z kolei – stosując mieszanie – dodaje się 20 ml metanolu i następnie roztwór 21 g kwaśnego węglanu sodowego w 350 ml wody. W trakcie mieszania wytrąca się 5 α ,6 β ,21-trójbromopregnantriolo-3 β ,16 α ,17 α -on-20, w ilości 38 g, o temperaturze topnienia i 120–130°C i $\alpha/\Delta = -29$ (w dioksanie).

Oddzielony przesącz miesza się z 18 ml kwasu octowego i 70 ml metanolu i następnie z pyłem cynkowym. Po 15 minutach mieszania i ogrzewania pod chłodnicą zwrotną odzyskuje się 12 g triolu użytego jako materiał wyjściowy.

Do zawiesiny 15,3 g trójbromku w 75 ml metanolu dodaje się 8 g jodku sodowego i miesza przez 2 godziny w temperaturze 35–40°C. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej 50 ml wody i 75 ml chlorku metylenu, wytrąsa się ją z roztworem 7,5 tiosiarczanu sodowego w 15 ml wody, oddziela warstwę organiczną i – po połączeniu z wyciągiem (w chlorku metylenu) z warstwy wodnej – przemywa 50 ml gorącej wody. Warstwę organiczną szybko oddziela się, zatęży i oziębia. Otrzymuje się 8,0 g 21-bromo-5-pregnen-triolo-3 β ,16 α ,17 α -onu-20, o temperaturze topnienia 125–130°C i $\alpha/\Delta = -12$ (w dioksanie).

Z przesączu, po traktowaniu metanolem, kwasem octowym i pyłem cynkowym, odzyskuje się 3 g 16 α -hydroksypregnenolonu.

Mieszaninę 12 g związku bromowego w pozycji 21, 18 g octanu potasowego i 100 ml acetonu mieszając ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym większość acetonu oddestylowuje się, a z pozostałości wytrąca wodą 21-octan 5-pregnen-triolo-3 β ,16 α ,17 α ,21-onu-20 (16 α -hydroksymonac); temperatura topnienia 186–188°C, $\alpha/\Delta = -30$ (w chloroformie).

Mieszaninę 10 g 21-octanu 5-pregnen-triolo-3 β ,16 α ,17 α ,21-onu-20, 200 mg jodu i 50 ml acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut, zatęży i z kolei rozcieńcza 50 ml wody. Następnie dodaje się 500 mg tiosiarczanu sodowego rozpuszczonego w wodzie i rozcieńcza 150 ml wody. Otrzymuje się 10,5 g 16,17-acetonidu 21-octanu 5-pregnen-triolo-3 β ,16 α ,17 α ,21-onu-20, o temperaturze topnienia 213–215°C, i $\alpha/\Delta = +11$ (w chloroformie).

Mieszaninę 8 g otrzymanego wyżej acetonidu, 4 ml pirydyny i 50 ml chlorku metylenu oziębia się do temperatury 0–5°C, dodaje roztwór 3,4 g bromu w 10 ml chlorku metylenu, a następnie 100 ml

acetonu. W temperaturze 0–5°C szybko dodaje się roztwór 3,1 g kwasu chromowego i 2,7 ml kwasu siarkowego w 5 ml wody, utrzymując temperaturę poniżej pokojowej.

Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut, dodaje 60 ml chlorku metylenu i po tym 140 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się i odszczepia brom stosując 25 ml metanolu, 4 ml kwasu octowego i pył cynkowy.

Po dodaniu kwasu solnego i krótkotrwałym mieszaniu, roztwór pozostawia się, dodaje 150 ml wody, oddziela warstwę organiczną i przemywa ją najpierw rozcieńczonym roztworem alkalicznym, a po tym wodą.

Roztwór w organicznym rozpuszczalniku zatęży się, następnie rozcieńcza acetonem i ponownie zatęży i oziębia. Otrzymuje się 16,17-acetonid 21-octanu 4-pregnen-triolo-16 α ,17 α ,21-dionu-3,20.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków kortykosterydowych o wzorze 3, w którym R oznacza wodór albo grupę CH₃ albo OH, a Ac oznacza grupę acetylową, przez bromowanie 5-pregnenodiolo-3 β ,17 α -onu-20, traktowanie otrzymanego 5,6,21-trójbromopregnan-diolo-3 β ,17 α -onu-20 jodkiem metalu alkalicznego i następne acylowanie, **znamiennie tym**, że 5-pregnenodiolo-3 β ,17 α -on-20, najkorzystniej podstawiony w położeniu 16 grupą CH₃ lub OH poddaje się reakcji z około dwoma molami bromu, po czym z mieszaniny 5,6,21-trójbromo-pregnan-diolo-3 β ,17 α -onu-20 podstawionego w pozycji 16 grupą CH₃ lub OH, wyodrębnia się izomer 5 α ,6 β ,21-trójbromo-pregnan-diolo-3 β ,17 α -onu-20, i działa nań 2–3 moli jodku metalu alkalicznego w obecności soli metalu alkalicznego z kwasem karboksylowym, po czym otrzymaną 5,6-dehydro-pochodną acyluje się w pozycji 21 grupą acetylową.

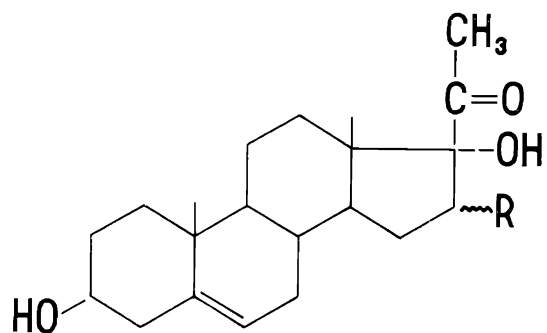
2. Sposób według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że izomer 5 α ,6 β ,21-trójbromowy wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej, zawierającej izomery 5,6,21-trójbromowe, przez wytrącenie go węglanem metalu alkalicznego lub kwaśnym węglanem metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, 2 **znamiennie tym**, że izomer 5 α ,6 β ,21-trójbromowy wytrąca się za pomocą węglanu sodowego lub potasowego, albo kwaśnego węglanu sodowego lub potasowego.

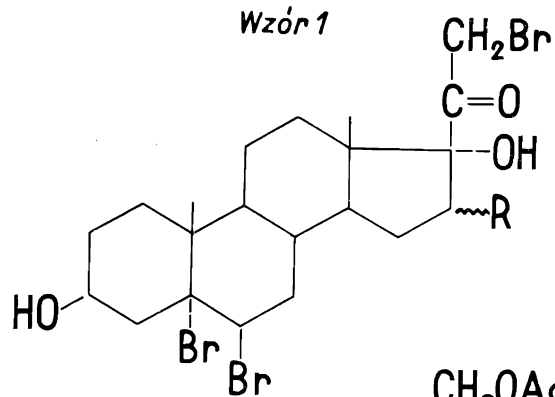
4. Sposób według zastrz. 1–3, **znamiennie tym**, że po wydzieleniu izomeru 5 α ,6 β -21-trójbromowego, ługi macierzyste zawierające resztki niewytrącone-go izomeru trójbromowego traktuje się kwasem i cynkiem lub chlorkiem chromawym w celu regeneracji 5-pregnenodiolo-3 β ,17 α -onu-20.

5. Sposób według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że 5 α ,6 β ,21-trójbromopregnan-diolo-3 β ,17 α -on-20 poddaje się reakcji z około 2–3 moli jodku sodowego lub potasowego w obecności octanu sodowego lub potasowego.

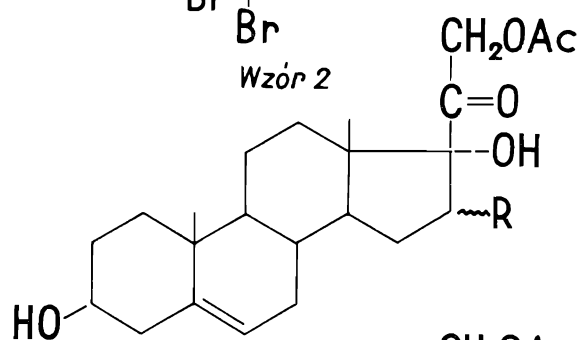
6. Sposób według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że 21-acylany 5-pregnen-triolo-3 β ,17 α ,21-onu-20 poddaje się dalszemu utlenieniu na drodze chemicznej lub fermentacyjnej do odpowiednich pochodnych 4-pregnen-dido-17 α ,21-dionów-3,20 nacylowanych w pozycji 21.



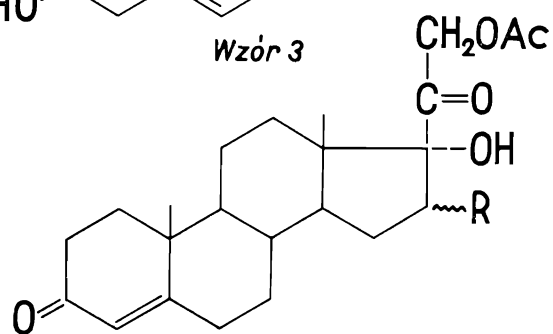
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4