



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

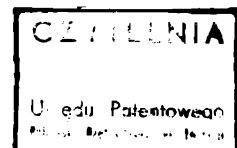
Zgłoszono: 10.06.76 (P. 190294)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.78

Opis patentowy opublikowano: 15.08.1981

Int. Cl.²
C07J 17/00



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

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

**Sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α , 17 α
-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 z 16,21-dwuocanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 2 poprzez reakcje izomeryzacji fluoru o konfiguracji β w pozycji 6, hydrolizę grup acetoksyłowych w pozycjach 16 i 21 i przekształcenie układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego w układ 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksyłowy, prowadzone w różnej kolejności. Związek o wzorze 1 stanowi produkt pośredni w syntezie cennych leków przeciwzapalnych, takich jak 16,17-acetonid 6 α ,9 α -dwufluoro-11 β ,16 α ,17 α -czterodoksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu, to jest acetonid fluocinolonu oraz jego 21-octanowa pochodna czyli fluocinonid.

Znany jest sposób wytwarzania związku o wzorze 1 lub jego 21-octanowej pochodnej z 21-acetoksy-16 α ,17 α -epoksyypregnenolonu, w którym prowadząc najpierw pięć kolejnych reakcji przekształca się układ 16 α ,17 α -epoksydowy w ugrupowanie 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksyłowe. Następnie otrzymany 21-acetoksy-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksyypregnenolon, w celu przekształcenia obecnego w nim układu Δ^5 -3 β -hydroksylowego w 6 α -fluoro- Δ^4 -3-ketonowy, poddaje się dalszym pięciu reakcjom, w wyniku których otrzymuje się 21-octanową pochodną związku o wzorze 1 (J. S. Mills i współautorzy, J. Am. Chem. Soc. 82, 3399 (1960), P. Crabbé i współautorzy, Bull. Soc. Chim.

2

Belg. 71, 271 (1961), opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3.107.240).

Autorzy powyższych publikacji i opisu patentowego amerykańskiego stosując tę samą substancję wyjściową otrzymują 21-acetoksy-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksyypregnenolon a następnie 21-octanową pochodną związku o wzorze 1 w odmiennym cyklu reakcji, a więc w większości poprzez inne związki pośrednie.

Znany jest również z opisów patentowych polskich nr 76 715 oraz nr 78 903 sposób wytwarzania 21-octanowej pochodnej związku o wzorze 1 z 5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β -16 α ,17 α -trójhdroksypregnan-20-onu, a więc z substancji wyjściowej zawierającej uprzednio wprowadzone ugrupowanie 5 α -bromo-6 β -fluorowe służące do utrzymania układu 6 α -fluoro- Δ^4 -3-ketonowego. Sposób ten polega na prowadzeniu kolejno reakcji bromowania w pozycji 21, wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową, acetonidowaniu układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego utlenienia grupy 3 β -hydroksylowej, dehydrobromowania w pozycji 4,5 z równoczesną izomeryzacją fluoru o konfiguracji β w pozycji 6.

W wyżej cytowanych pracach związek o wzorze 1 lub jego octanową pochodną otrzymuje się różnymi drogami syntezy, natomiast poszczególne reakcje prowadzi się ogólnie znanymi z wielu publikacji metodami. I tak reakcję acetonidowania układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego prowadzi

się za pomocą acetonu wobec mocnego kwasu mineralnego jako katalizatora, najczęściej kwasu nadchlorowego i uzyskuje produkt na ogół z wydajnością 70–86% wydajności teoretycznej (S. Bernstein i współautorzy, J. Am. Chem. Soc. **81**, 1689 (1959), P. Crabbé i współautorzy, Bull. Soc. Chim. Belg. **76**, 271 (1961), opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3.364.204).

Natomiast reakcje hydrolizy grup acetoksylo-
wych prowadzi się za pomocą wodnych lub alko-
holowych roztworów węglanów, wodorowęglanów
i wodorotlenków metali alkalicznych stosowanych
co najmniej w ilości stechiometrycznej do grup
acetoksylo-
wych lub kwasów mineralnych takich
jak kwas solny lub nadchlorowy. W przypadku
hydrolizy grup acetoksylo-
wych w pozycji 16 i 21
uzyskuje się produkt z wydajnością na ogół 50–
80% wydajności teoretycznej (S. Bernstein i współ-
autorzy, J. Am. Chem. Soc. **81**, 1689 (1959), J. S.
Mills i współautorzy, J. Am. Chem. Soc. **82**, 3399
(1960).

Autorzy niektórych cytowanych powyżej prac
przebadali obydwie reakcje. I tak na przykład
S. Bernstein i współautorzy dla reakcji hydrolizy
grup acetoksylo-
wych w pozycji 16 i 21 oraz ace-
tonidowania układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego
uzyskali łączną wydajność 41–49% wydajności
teoretycznej.

Reakcję izomeryzacji fluoru w 6 β -fluoro- Δ^4 -3-
-ketonowej pochodnej, prowadzono znanymi me-
todami w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika
organicznego za pomocą bezwodnego chlorowco-
wodoru, najczęściej chlorowodoru lub roztworu
bromowodoru, w kwasie octowym uzyskując od-
powiednią pochodną 6 α -fluoro- Δ^4 -3-ketonową z
wydajnością do około 80% (J. A. Edwards i współ-
autorzy, J. Am. Chem. Soc. **82**, 2318 (1960)).

W znanych metodach 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowe
pochodne zawierające grupę hydroksylową w po-
zycji 21, ze względu na labilność łańcucha bocz-
nego przy C₁₇, zawsze przed poddaniem reakcji
izomeryzacji zabezpiecza się, na ogół grupę ace-
tylową.

Okazało się, że w syntezie 6 α -fluoro-16 α ,17 α -
-izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,
20-dionu o wzorze 1 można użyć jako substancję
wyjściową 16,21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-
-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 2,
związek dotychczas nieopisany. Wprawdzie był on
określony wzorem ogólnym w opisie patentowym
St. Zjedn. Am. nr 3.107.240, jednak brak jest
jakichkolwiek danych co do sposobu jego otrzy-
mywania jak i stosowania w syntezie związków
steroidowych. Substrat o wzorze 2, który jest
łatwym do otrzymania i związkiem trwałym a za-
tem dogodnym do technicznego stosowania, znany
jest z polskiego opisu patentowego nr 95 883.

Okazało się, że zastosowanie substratu o wzorze
2 umożliwiło opracowanie sekwencji reakcji do-
tąd niestosowanej w syntezie związku o wzorze 1,
a zarazem korzystnej dla jej przebiegu. Opraco-
wanie odpowiednich parametrów tych reakcji po-
zwoliło w prosty technicznie sposób i z wysoką
wydajnością otrzymać związek o wzorze 1.

Ponadto okazało się, że obecność układu 16 α ,17 α -

-izopropylidenodwuoksyowego w 6 β -fluoro- Δ^4 -3-
-ketonowej pochodnej o wzorze 6, a więc podsta-
wionej grupą hydroksylową przy C₂₁, zmniejsza
chemiczną reaktywność tej grupy oraz chroni la-
bilny łańcuch boczny przy C₁₇ przed rozkładem
zachodzącym zwykle w trakcie izomeryzacji in-
nych 21-hydroksylowych pochodnych. W konse-
kwencji umożliwiło to opracowanie sposobu izo-
meryzacji o wzorze 6 bez uprzedniego, zawsze do-
tychczas stosowanego zabezpieczenia grupy hydro-
ksylowej.

Opracowano dwa warianty otrzymywania
związku o wzorze 1.

W pierwszym wariantcie substancję wyjściową
o wzorze 2 poddaje się izomeryzacji fluoru pro-
wadzącej do otrzymania odpowiedniej 6 α -fluoro-
wej pochodnej o wzorze 3, z której w wyniku
hydrolizy grup acetoksylo-
wych w pozycjach 16
i 21 uzyskuje się 6 α -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhdro-
ksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 4, po czym
poddaje się go reakcji acetonidowania w celu
otrzymania związku o wzorze 1.

W drugim wariantcie substancję wyjściową o
wzorze 2 najpierw poddaje się hydrolizie, a otrzy-
many 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhdroksy-4-pregnen-
-3,20-dion o wzorze 5 poddaje się reakcji aceto-
nidowania, w wyniku której otrzymuje się 6 β -
-fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydro-
ksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 6, z którego to
związku następnie, w wyniku izomeryzacji fluo-
ru, otrzymuje się związek o wzorze 1.

Okazało się również, że dzięki zastosowaniu w
reakcji izomeryzacji związków o wzorze 2 lub 6
dotychczas nie używanych w tym celu kwaśnych
reagentów, można w łatwy sposób ustalić opty-
malne parametry umożliwiające przeprowadzenie
prawie jednokierunkowo reakcji izomeryzacji.
Świadczy o tym uzyskanie wysokiego stopnia
konwersji β -izomeru w α -izomer, bo wynoszącego
95–98%, jak też bardzo niska zawartość pro-
duktów ubocznych w otrzymanym surowym pro-
duście odpowiednio o wzorze 3 lub 1. Ponadto
przy stosowaniu wymienionych wyżej reagentów,
które w zetknięciu z wodą rozkładają się, na
przykład przy stosowaniu chlorowcopochodnych
fosforu, jako środowisko reakcji można stosować
uprzednio nieodwadnianie techniczne rozpuszczal-
niki organiczne, bowiem obecna w nich woda
przereaguje z powyższymi kwaśnymi reagentami
tworząc chlorowcowodór i kwasy fosforowe, a więc
związki pożądane przy prowadzeniu izomeryzacji.

Ustalono również odpowiednie parametry pozo-
stałych reakcji, a w szczególności warunki alka-
licznej hydrolizy grup acetoksylo-
wych w pozycji
16 i 21 w związkach o wzorze 2 i 3 dzięki czemu
uzyskano prawie jednokierunkowy jej przebieg,
a w konsekwencji otrzymano produkty o wzorach
5 i 4 z wysoką wydajnością wynoszącą około
90% wydajności teoretycznej.

Powyższe wyniki osiągnięto przez zastosowanie
znacznie mniejszych ilości alkalicznych reagen-
tów, a więc łagodniejszych warunków hydrolizy
niż stosują autorzy cytowanych wyżej sposobów.
I tak na przykład przy prowadzeniu hydrolizy
za pomocą metanolowych roztworów wodorotlen-

ków metali alkalicznych optymalną pH mieszaniny reakcyjnej wynoszące 8–9, uzyskuje się przy stosowaniu tylko około 0,1 części stechiometrycznej ilości powyższego reagenta.

Okazało się również, że sposób otrzymywania związku o wzorze 1 z substancji wyjściowej o wzorze 2 można uprościć, a mianowicie stwierdzono, że można prowadzić jednoetapowo reakcje izomeryzacji i hydrolizy, jak też reakcje hydrolizy i acetonidowania. Przy użyciu substancji wyjściowej o wysokim stopniu czystości można całą syntezę związku o wzorze 1 przeprowadzić jednoetapowo.

Sposobem według wynalazku 16,21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 2, w celu izomeryzacji fluoru w pozycji 6, poddaje się działaniu bezwodnego chlorowcowodoru lub jego roztworu w rozpuszczalniku organicznym lub kwaśnego reagenta, takiego jak związek zawierający chlorowciec, z którego w wyniku rozkładu, zwłaszcza w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodne chlorowcowe fosforu, chlorek kwasowy, pochodna chlorowcotionylowa, roztwory tych związków w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcjach trójklorowcowej pochodnej fosforu lub roztwór powyższych mieszanin w rozpuszczalnikach organicznych. Następnie w celu przeprowadzenia hydrolizy grup acetoksylowych wytworzony 16,21-dwuocetan 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 3, wyodrębnia się i poddaje hydrolizie lub otrzymaną mieszaninę poreakcyjną, zawierającą związek o wzorze 3, po uprzednim odpowietrzeniu, na przykład azotem i ewentualnym dodaniu rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników organicznych, poddaje się działaniu bądź alkalicznego reagenta, korzystnie alkoholowego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, bądź kwaśnego reagenta i/lub wody w objętości stanowiącej 1–10% objętości mieszaniny. Mieszaninę zawierającą 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 4, wytworzoną w wyniku kwaśnej hydrolizy, poddaje się działaniu acetonu, a mieszaninę otrzymaną w wyniku alkalicznej hydrolizy lub wyodrębnioną z powyższych mieszanin związek o wzorze 4, poddaje się działaniu acetonu w obecności kwaśnego katalizatora, zwłaszcza kwasu mineralnego lub trójklorowcowej pochodnej fosforu. Otrzymany w ten sposób produkt o wzorze 1 wyodrębnia się i oczyszcza w znany sposób.

W drugim wariancie sposobu według wynalazku substancję wyjściową o wzorze 2 poddaje się najpierw hydrolizie, po czym uzyskaną w wyniku kwaśnej hydrolizy mieszaninę zawierającą 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 5 poddaje się działaniu acetonu, natomiast mieszaninę wytworzoną w wyniku alkalicznej hydrolizy, zawierającą związek o wzorze 5 lub wyodrębnioną z powyższych mieszanin pro-

dukt o wzorze 5, poddaje się działaniu acetonu w obecności kwaśnego katalizatora. Otrzymaną mieszaninę zawierającą 6 β -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 6 lub wyodrębniony związek o wzorze 6, w celu izomeryzacji fluoru w pozycji 6, poddaje się działaniu wyżej wymienionego kwaśnego reagenta, po czym otrzymany produkt o wzorze 1 wyodrębnia się i oczyszcza.

Sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1, przez zastosowanie dogodnej technologicznie substancji wyjściowej o wzorze 2, związku dotychczas nie stosowanego w syntezie związków steroidowych oraz przez użycie w reakcji izomeryzacji fluoru w związkach o wzorach 2 i 6 dotychczas nie stosowanych w tym celu kwaśnych reagentów, jak też opracowanie parametrów pozostałych reakcji umożliwiających jednoetapowo prowadzenie dwóch lub trzech reakcji, uzyskuje się związek o wzorze 1 w sposób prosty i z wysoką wydajnością wynoszącą około 70% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej.

Przykład I. 6 α -Fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dion

Do mieszaniny 5 g 16,21-dwuocetanu 6 β -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 2 i 25 ml octanu etylu schłodzonej do około 5°C przy mieszanii dodano w trzech porcjach co godzinę roztwór przygotowany z 0,30 ml trójbromku fosforowego i 2 ml octanu etylu. Reakcję izomeryzacji prowadzono pięć godzin w temperaturze 5–10°C, przy czym przez mieszaninę przepuszczono azot w czasie około 30 minut.

Następnie mieszaninę przesączono, osad przemyto octanem etylu potem wodą i wysuszono. Otrzymano 4,1 g 16,21-dwuocetanu 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 3 o temperaturze topnienia 159–160°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 341; $[\alpha]_D^{20} +41,1^\circ$ (1%, CHCl_3).

Z przesączu połączonego z przemywkami oddzielono warstwę organiczną, którą przemyto 2%

wodnym roztworem siarczynu sodowego i wodą, po czym odbarwiono ją węglem aktywnym i zagęszczono. Uzyskaną zawiesinę po kilku godzinach stania w lodówce przesączono, osad przemyto octanem etylu i wysuszono.

Otrzymano 0,5 g związku o wzorze 3 o własnościach zbliżonych do podanych wyżej (łączna wydajność 92% teoretycznej). Z przesączu po podczyszczeniu tlenkiem glinowym III^o aktywności według Brockmanna i podaniu powtórnie izomeryzacji w powyższy sposób zregenerowano 0,2 g właściwego związku o wzorze 3. Próbkę powyższego związku rekrytalizowano z octanu etylu i otrzymano chromatograficznie czysty związek o wzorze 3 o temperaturze topnienia 150/202–204°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 342, $[\alpha]_D^{20} +42^\circ$ (1%, CHCl_3).

Mieszaninę 4,8 g powyżej otrzymanego związku o wzorze 3 (I+II+produkt z regeneracji), 14,4 ml chloroformu i 120 ml metanolu odpowietrzono przepuszczając przez nią azot w czasie 30 minut, po czym w temperaturze około 20°C w atmosf-

rze azotu przy mieszaniu wkropiono 1% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego lub sodowego w takiej ilości (około 6ml) aby pH mieszaniny w trakcie reakcji wynosiło około 9 (mierzone papierkiem wskaźnikowym).

Reakcję hydrolizy prowadzono w czasie około 1 godziny, kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym, dodano do niej wodę i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,6 g surowego 6 α -fluoro-16 α ,17 α ,21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 4 (wydajność 91,6% teoret.) o temperaturze topnienia 200–204°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 390 $[\alpha]_D^{20} + 72^\circ$ (0,5%, CH₃OH).

Po rekrytalizacji z metanolu otrzymano próbkę analityczną powyższego związku o wzorze 4, która wykazywała temperaturę topnienia 224–226°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 402 $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$ (0,2%, MeOH).

3,6 g powyższego surowego związku o wzorze 4 zawieszono w 100 ml acetonu, po czym przy mieszaniu w atmosferze azotu dodano 0,25 ml 70% kwasu nadchlorowego i całość mieszało w temperaturze około 20°C w czasie 40 minut.

Po zakończeniu reakcji acetonidowania mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem węgla sodowego, dodano do niej wodę i oddestylowano rozpuszczalniki. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,68 g produktu (wydajność 92,51% teoret.) z którego po krystalizacji z acetonu — 40% etanolu otrzymano 3,2 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hidroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 o temperaturze topnienia 252–255°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 395 $[\alpha]_D^{20} + 122^\circ$ (1%, CHCl₃).

Sumaryczna wydajność powyższego związku o wzorze 1 w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 70,7%.

Po rekrytalizacji powyższego związku z etanolu otrzymano próbkę analityczną która wykazywała temperaturę topnienia 264–265°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 402; $[\alpha]_D^{20}$ 124,6° (1% CHCl₃).

Przykład II. Do mieszaniny 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2 i 5 ml chloroformu schłodzonej do 0° dodano w trzech porcjach co godzinę 12 ml odczynnika uzyskanego po przesączeniu mieszaniny poreakcyjnej otrzymanej w wyniku reakcji 1 g czerwonego fosforu z 1,9 ml bromu w 40 ml chloroformu. Reakcję izomeryzacji prowadzono w czasie 5 godzin w temperaturze około 5°C, po czym uzyskaną mieszaninę przemyto 2% siarczynem sodowym i wodą. Do powyższego roztworu dodano aceton oraz wodę i oddestylowano rozpuszczalniki. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 4,85 g surowego produktu izomeryzacji z którego po maceracji mieszaniną octanu etylu i acetonu uzyskano 4 g związku o wzorze 3 o temperaturze topnienia 157–160°C; $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$

236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 341. Z przesączu stosując sposób opisany w przykładzie I zregenerowano 0,6 g związku o wzorze 3, łącznie 92% wydajności teoret. ze związku o wzorze 2).

Mieszaninę 4,6 g powyższego związku o wzorze 3 i 25 ml chlorku metylenu odpowietrzono za pomocą azotu i wkropiono 0,5% metanolowy roztwór wodorotlenku sodowego w takiej ilości (około 10 ml) aby pH mieszaniny w trakcie reakcji wynosiło około 9. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze około 15°C w czasie 30–60 minut (postęp reakcji sprawdzono metodą chromatografii cienkowarstwowej).

Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, zagęszczono ją do objętości około 10 ml, po czym dodano do niej około 50 ml wody i oddestylowano resztę rozpuszczalnika organicznego. Uzyskaną zawiesinę po kilku godzinach stania w lodówce przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,5 g związku o wzorze 4 (92% wyd. teoret. ze zw. o wzorze 3), który poddano reakcji acetonidowania w sposób opisany w przykładzie I.

Otrzymano 3,1 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hidroksy-4-pregnen-3,20-dionu o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I (68,5% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2).

Przykład III. 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2 poddano reakcji izomeryzacji w sposób opisany w przykładzie II, z tym, że użyto 18 ml chlorku metylenu, 0,15 ml etanolu oraz roztwór przygotowany z 0,3 trójbromku fosforowego i 2 ml chlorku metylenu. Otrzymano 4,50 g związku o wzorze 3 (90,3% wydajności teoret.) o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I.

Do mieszaniny 4,50 g powyższego związku o wzorze 3, 45 ml octanu etylu i 36 ml metanolu po odpowietrzeniu azotem wkropiono 0,5% roztwór wodorotlenku sodowego w metanolu w takiej ilości (około 12 ml) aby pH w trakcie reakcji hydrolizy wynosiło około 9. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze około 20°C w czasie 1 godziny, po czym mieszaninę zobojętniono 20% kwasem octowym i zagęszczono do objętości około 20 ml.

Następnie do uzyskanej zawiesiny dodano 100 ml ciepłej wody i oddestylowano rozpuszczalniki. Po kilku godzinach stania uzyskanej zawiesiny w lodówce przesączono ją, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,5 g surowego związku o wzorze 4 (95% wydajności teoret.) który poddano reakcji acetonidowania w sposób analogiczny do podanego w przykładzie I z tym, że katalizowano ją 0,1 ml trójbromku fosforowego i reakcję prowadzono w temperaturze 10–15°C.

Uzyskano 3 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hidroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I (66,4% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2).

Przykład IV. 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2 poddano izomeryzacji w sposób opisany w przykładzie I z tym, że użyto 20 ml octanu

etylu i roztwór trójbromku fosforowego przygotowany z 0,25 ml trójbromku fosforowego i 2 ml octanu etylu i reakcję prowadzono 6 godzin.

Mieszaninę poreakcyjną zawierającą związek o wzorze 3 odpowietrzono za pomocą azotu dodano 20 ml octanu etylu oraz 20 ml metanolu i wkroplono odpowietrzony 1% metanолоwy roztwór wodorotlenku sodowego w takiej ilości, aby pH mieszaniny w trakcie reakcji hydrolizy wynosiło 8–9. Reakcję hydrolizy prowadzono w atmosferze azotu w temperaturze około 20°C kontrolując postęp reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej. (czas reakcji wynosił na ogół od 40 minut do 2 godzin).

Po zakończeniu reakcji hydrolizy, mieszaninę zobojętniano 50% kwasem octowym, dodano do niej wodę i odparowano rozpuszczalniki organiczne. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przeemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,7 g surowego związku o wzorze 4 (90,3% wydajności teoretycznej ze związku o wzorze 2) o temperaturze topnienia 195–204°C, $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}^{\text{maks}}$ 236 nm, $E_1^{1\%}$ 380, $[\alpha]_D^{20} + 72,0^\circ$ (0,5%, MeOH).

Do mieszaniny 3,7 g powyższego związku o wzorze 4 w 110 ml acetonu dodano 0,26 ml 70% kwasu nadchlorowego i mieszano całość w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w czasie około 1 godziny (kontrolowano postęp reakcji). Po zakończeniu reakcji acetonidowania dodano do mieszaniny 4,4 ml 5% wodnego roztworu węgla sodowego, odbarwiono ją węglem aktywnym i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem aceton. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przeemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,85 g surowego produktu (94,1% wydajności teoretycznej) z którego po krystalizacji z etanolu uzyskano 3,05 g związku o wzorze 1 o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I. Przesącz odparowano do sucha, suchą pozostałość rozpuszczono w acetonie oczyszczono tlenkiem glinowym III° aktywności według Brockmanna oraz węglem aktywnym.

Uzyskany roztwór podgęszczono do około 4 ml dodano do niego 0,02 ml trójbromku fosforowego i mieszano całość w temperaturze około 5°C w czasie 2 godzin. Następnie do mieszaniny wkroplono 10 ml 2% wodnego roztworu siarczynu sodowego, wytrącony osad odsączono przeemyto wodą i wysuszono, po czym rekrytalizowano go z chlorku metylenu — metanolu.

Otrzymano 0,2 g związku o wzorze 1. Sumaryczne wydajności 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 71,8% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 5 g związku wyjściowego o wzorze 2 poddano izomeryzacji w warunkach analogicznych do podanych w przykładzie II lub III, po czym do odpowietrzonej mieszaniny poreakcyjnej zawierającej związek o wzorze 3 dodano 20 ml metanolu i poddano ją reakcji hydrolizy prowadzonej za pomocą 2% metanолоwego roztworu wodorotlenku potasowego w sposób opisany w przykładzie IV. Otrzymano 3,8 g surowego zwią-

ku o wzorze 4, z którego po maceracji octanem etylu otrzymano 3,5 g oczyszczonego produktu (85,5% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 210–215°C, $\lambda_{\text{CH}_3\text{OH}}^{\text{maks}}$ 236, $E_1^{1\%}$ 385.

3,5 g powyższego związku o wzorze 4 poddano reakcji acetonidowania analogicznie jak opisano w przykładzie IV. Otrzymano 3,75 g surowego produktu o wzorze 1 (97,0% wydajności teoretycznej), z którego po maceracji 40% etanolem uzyskano 3,0 g czystego związku o wzorze 1 o własnościach podobnych do podanych w przykładzie I. Z przesączu po podgęszczeniu wyodrębniono II n produktu, z którego po powtórnej izomeryzacji prowadzonej tak jak w przykładzie III zregenerowano 0,18 g czystego związku 1.

Wydajność sumaryczna 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2 wynosi 70,3% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. Z 5 g substratu steroidowego o wzorze 2 w wyniku reakcji izomeryzacji prowadzonej analogicznie jak w przykładzie I lub IV otrzymano 4,6 g związku o wzorze 3 (92,0% wydajności teoretycznej).

Następnie mieszaninę 4,6 g związku o wzorze 3 w 50 ml octanu etylu odpowietrzono za pomocą azotu i wkraplano 1% metanолоwy roztwór wodorotlenku sodowego w takiej ilości aby pH mieszaniny w trakcie reakcji hydrolizy wynosiło około 9 (mierzone papierkiem wskaźnikowym). Reakcję hydrolizy prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze 15°C kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji hydrolizy do mieszaniny zawierającej związek 4 dodano 70 ml acetonu i 2 ml 70% kwasu nadchlorowego. Po 30 minutach mieszania całości w atmosferze azotu w temperaturze około 20°C dodano dalsze 1,2 ml 70% kwasu nadchlorowego i kontynuowano mieszanie kontrolując postęp reakcji acetonidowania metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodano 50 ml wody, zobojętniono ją wodnym roztworem węgla sodowego i oddestylowano rozpuszczalniki organiczne. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przeemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,8 g związku o wzorze 1 (91,3% wydajności teoretycznej ze związku o wzorze 3) o temperaturze topnienia 245°C/250–253°C z którego po krystalizacji z acetonu — 50% wodnego roztworu metanolu otrzymano 3,3 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu o własnościach podanych w przykładzie I (72,9% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2).

Przykład VIII. Z 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2 w wyniku stosowania warunków prowadzenia reakcji izomeryzacji podanych w przykładzie IV i sposobu wyodrębniania podanego w przykładzie I uzyskano 4,2 g I rzutu oraz 0,3 g II rzutu związku o wzorze 3 (łącznie 90,0% wydajności teoretycznej).

Mieszaninę 4,5 g wyżej otrzymanego związku o wzorze 3 i 22,5 ml chlorku metylenu odpowie-

trzone i schłodzone do 15°C. Następnie wklepiono do niej 1% metanolowy roztwór wodorotlenku sodowego tak, aby pH mieszaniny w trakcie reakcji wynosiło 8–9. Reakcję hydrolizy prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze 15°C kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji hydrolizy do mieszaniny zawierającej związek 4 utrzymywanej nadal w atmosferze azotu dodano 70 ml acetonu i wklepiono roztwór 1,4 ml 70% kwasu nadchlorowego w 10 ml acetonu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej kontrolując postęp reakcji.

Po zakończeniu reakcji acetonidowania mieszaninę zobojętniono 5% wodnym roztworem węgla sodowego i zagęszczono do około 50 ml, dodano 50 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki organiczne. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,82 g związku o wzorze (93,9% wydajności teoretycznej), z którego po krystalizacji z acetonu — 60% etanolu otrzymano 3,33 g czystego 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (73,5% wydajności teoretycznej w stosunku do substancji wyjściowej o wzorze 2).

Przykład VIII. Reakcję izomeryzacji i hydrolizy prowadzono jak w przykładzie IV lub V po czym do mieszaniny poreakcyjnej zawierającej związek o wzorze 4 dodano 100 ml acetonu i 2,6 ml 70% kwasu nadchlorowego. Reakcję acetonidowania jak też wyodrębnianie i oczyszczanie produktu o wzorze 1 prowadzono analogicznie jak w przykładzie VI.

Otrzymano 3,05–3,15 g czystego 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu. Z przesączu uzyskanego po krystalizacji surowego produktu stosując sposób opisany w przykładzie IV zregenerowano 0,15–0,25 g powyższego związku o wzorze 1.

Przykład IX. Reakcję izomeryzacji 5 g substancji wyjściowej o wzorze 2 prowadzono w sposób opisany w przykładzie II lub III po czym do mieszaniny poreakcyjnej dodano 100 ml metanolu i 5 ml 60% kwasu nadchlorowego i mieszano całość w atmosferze azotu w temperaturze około 10°C kontrolując postęp reakcji hydrolizy metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji hydrolizy mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem węgla sodowego i odparowano z niej rozpuszczalniki organiczne.

Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,5 g surowego związku o wzorze 4 (85,5% wydajności teoretycznej) z którego w wyniku acetonidowania, oczyszczenie surowego produktu i regeneracji związku o wzorze 1 z przesączu prowadzonych tak jak w przykładzie IV otrzymano 3,0 g czystego 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1.

Przykład X. Do mieszaniny 5 g związku o wzorze 2 w 75 ml metanolu, odpowietrzonej za pomocą azotu, wklepiono 0,5% metanolowy roztwór wodorotlenku potasowego lub sodowego w takiej ilości (około 15% stechiometrycznej ilości), aby pH mieszaniny w trakcie hydrolizy wynosiło

około 9. Reakcję prowadzono w atmosferze azotu, w temperaturze 10–15°C w czasie około 2 godzin, kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 50% kwasem octowym, odbarwiono węglem aktywnym i zagęszczono do około 10 ml, po czym dodano wodę i oddestylowano rozpuszczalniki organiczne. Uzyskaną zawiesinę po 12 godzinach stania w lodówce przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono.

Otrzymano 4 g surowego związku o wzorze 5 (97% wydajności teoretycznej ze związku 2) o temperaturze topnienia 205–208°C, $[\alpha]_D^{21}$ —7,8° (0,5%, CH₃OH), $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232–234 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 323.

Po krystalizacji z acetonu i cykloheksanu otrzymano próbkę analityczną 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 223–224°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232–234 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 348, $[\alpha]_D^{20}$ —8,2° (0,5%, CH₃OH).

Do mieszaniny 4 g powyżej otrzymanego związku o wzorze 5 w 120 ml acetonu, odpowietrzonej za pomocą azotu, wklepiono 0,28 ml 60% kwasu nadchlorowego. Całość mieszano w temperaturze 15–20°C w czasie 1 godziny, po czym mieszaninę zobojętniono 5% wodnym roztworem węgla sodowego, dodano 40 ml wody i oddestylowano rozpuszczalniki. Otrzymaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 4,02 g surowego związku o wzorze 6 (91% wydajności teoretycznej ze związku o wzorze 5).

Po krystalizacji surowego produktu z etanolu otrzymano próbkę czystego chromatograficznie 6 β -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 234–235°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 297, $[\alpha]_D^{20}$ +50,9° (1%, CHCl₃).

Do mieszaniny 4,02 g surowego związku o wzorze 6 w 33 ml acetonu, schłodzonej do temperatury 5–10°C, dodano w trzech porcjach co godzinę po 0,6 ml trójbromku fosforowego. Reakcję prowadzono 3 godziny. Następnie do mieszaniny wklepiono 100 ml 2% wodnego roztworu siarczynu sodowego. Uzyskaną zawiesinę przesączono, osad przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 3,42 g I-rzut surowego produktu o wzorze 1. Po oddestylowaniu acetonu z przesączu wyodrębniono 0,2 g II-rzut związku o wzorze 1 (łącznie 90% wydajności teoretycznej ze związku o wzorze 6). I-rzut i II-rzut surowego związku o wzorze 1 połączone, rozpuszczono w acetonie, oczyszczono za pomocą tlenku glinowego III° aktywności według Brockmanna oraz aktywnego węgla.

Otrzymany roztwór zagęszczono do objętości 10 ml, dodano 40 ml 40% etanolu i oddestylowano aceton. Otrzymaną zawiesinę przesączono, osad przemyto 40% etanolem i wysuszono. Otrzymano 2,9 g 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 o właściwościach podanych w przykładzie I. Z przesączu wyodrębniono II-rzut produktu, który poddano powtórnej izomeryzacji i otrzymano 0,2 g związku o wzorze 1 (łącznie 68,6% wydajności teoretycznej z substancji wyjściowej o wzorze 2).

Zastrzeżenia patentowe

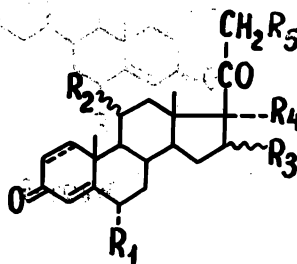
1. Sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 przez izomeryzację fluoru o konfiguracji β w pozycji 6, hydrolizę grup acetoksylo-
wych w pozycjach 16 i 21 i przekształcenie układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego w układ 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksylo-
wy, **znamienny tym**, że 16 α ,21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhidroksy-
-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 2 poddaje się działaniu kwaśnego reagenta w środowisku rozpuszczalnika organicznego, ewentualnie mieszaniny rozpuszczalników organicznych, przy czym wy-
tworzony 16,21-dwuocetan 6 α -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhidroksy-
-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 3 wyodrębnia się i poddaje hydrolizie lub otrzymaną mieszaninę poreakcyjną, zawierającą związek o wzorze 3, po uprzednim odpowietrzeniu i ewentualnym dodaniu rozpuszczalnika organicznego lub mieszaniny rozpuszczalników organicznych, poddaje się działaniu bądź alkalicznego reagenta, korzystnie alkoholowego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, bądź kwasu mineralnego oraz/
lub wody w objętości stanowiącej 1–10% objętości mieszaniny, po czym mieszaninę zawierającą 6 α -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 4, otrzymaną w wyniku kwaśnej hydrolizy, poddaje się działaniu acetonu, a mieszaninę wytworzoną w wyniku alkalicznej hydrolizy lub wyodrębnioną z tych mieszanin związek o wzorze 4 poddaje się działaniu acetonu w obecności kwaśnego katalizatora, zwłaszcza kwasu mineralnego lub trójjchlorowcowej pochodnej fosforu, po czym otrzymany produkt o wzorze 1 wyodrębnia się i oczyszcza znanymi sposobami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji izomeryzacji fluoru w związku o wzorze 2 kwaśnym reagentem jest bezwodny chlorowcowodór lub jego roztwór w rozpuszczalniku organicznym lub związek zawierający chlorowec, z którego w wyniku rozkładu, zwłaszcza w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodna chlorowcowa fosforu, chlorek kwasowy, pochodna chlorowcotionylowa lub roztwór tego związku w rozpuszczalniku organicznym albo mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czer-

wonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójjchlorowcowej pochodnej fosforu lub też roztwór powyższych mieszanin w rozpuszczalniku organicznym.

3. Sposób wytwarzania 6 α -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 1 przez hydrolizę grup acetoksylo-
wych w pozycjach 16 i 21, przekształcenie układu 16 α ,17 α -dwuhydroksylowego w układ 16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksylo-
wy, izomeryzację fluoru o konfiguracji β w pozycji 6, **znamienny tym**, że 16,21-dwuocetan 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhidroksy-
-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 2 poddaje się kwaśnej lub alkalicznej hydrolizie, mieszaninę zawierającą 6 β -fluoro-16 α ,17 α -21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dion o wzorze 5 po kwaśnej hydrolizie poddaje się działaniu acetonu, a mieszaninę po alkalicznej hydrolizie lub odrębnioną z tych mieszanin, związek o wzorze 5, poddaje się działaniu acetonu w obecności kwaśnego katalizatora, po czym uzyskaną mieszaninę zawierającą 6 β -fluoro-16 α ,17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o wzorze 6 lub wyodrębnioną z niej związek o wzorze 6 poddaje się działaniu kwaśnego reagenta a otrzymamy produkt o wzorze 1 wyodrębnia i oczyszcza.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że w reakcji izomeryzacji fluoru w związku o wzorze 6 kwaśnym reagentem jest bezwodny chlorowcowodór lub jego roztwór w rozpuszczalniku organicznym lub związek zawierający chlorowec, z którego w wyniku rozkładu, zwłaszcza w zetknięciu z wodą, powstaje chlorowcowodór, korzystnie pochodna chlorowcowa fosforu, chlorek kwasowy, pochodna chlorowcotionylowa lub roztwór tego związku w rozpuszczalniku organicznym albo mieszanina uzyskana w wyniku reakcji czerwonego fosforu z chlorowcem w rozpuszczalniku organicznym, mieszanina uzyskana z powyższych reagentów i wody użytej w ilości stechiometrycznej do wytworzonej w reakcji trójjchlorowcowej pochodnej fosforu lub też roztwór powyższych mieszanin w rozpuszczalniku organicznym.



W2071

