



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.11.73 (P. 166522)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07c 169/26

Int. Cl.² C07J 5/00

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Czesława Danuta Księżny, Teresa Uszycka-Horawa,
Romana Jaworska, Maria Malinowska,
Edward Stochlak

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

Sposób wytwarzania 9(11)-dehidropochodnych związków steroidowych serii pregnanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 9/11/-dehidropochodnych związków steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, fluor lub alkil o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza wodór lub alkil o 1—3 atomach węgla, R_3 oznacza wodór, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową kwasu alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, R_4 oznacza wodór lub grupę acyloksylową kwasu alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o ilości atomów węgla od 2 do 10, lub R_2 łącznie z R_3 oznacza grupę izopropylidenodwuoksową a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne. Związki te wytwarza się z 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonoksyłowych pochodnych serii pregnanu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne, natomiast R_5 oznacza grupę alkilosulfonoksyłową lub arylosulfonoksyłową.

Pochodne te są produktami pośrednimi w syntezie substancji biologicznie czynnych np. w syntezie znanego leku przeciwzapalnego jakim jest 16 α , 17 α -acetonid 6 α , 9 α -dwufluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-czterohydroksy-1,4-pregnen-3, 20-dion (acetonid fluocinolonu).

Znane są sposoby otrzymywania 9/11/-dehidropochodnych z 21-octanów 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonoksyłowych pochodnych, które polegają na eliminacji odpowiednio kwasów alkilosulfonowych

2

lub arylosulfonowych z pozycji 9 i 11 przez ogrzewanie powyższych pochodnych w temperaturze wrzenia, w środowisku trzeciorzędowych zasad organicznych takich jak np. pirydyna lub kolidyna [J. Fried i współpr. J. Am. Chem. Soc. **79**, 1130 (1957), patent RFN 1082261] lub w mieszaninie pirydyny z alkoholem etylowym absolutnym [W.S. Allen i współprac. J. Am. Chem. Soc. **82**, 3696 (1960)] lub w środowisku bezwodnych niższych kwasów organicznych wobec bezwodnych soli tych kwasów z metalami alkalicznymi [W.S. Allen i współprac. J. Am. Chem. Soc. **82**, 3696 (1960), patent Stanów Zjednoczonych nr 3004047, patent brytyjski nr 792223] lub w środowisku dwumetyloformamidu wobec soli litowych w temperaturze 120°C [Helv. Chim. Acta **43**, 523 (1960), patent RFN nr 1127895].

Powyższe reakcje nie zachodzą jednokierunkowo, a ponadto na przykład przy prowadzeniu reakcji w środowisku trzeciorzędowych zasad ograniczonych części substancji steroidowych ulega rozkładowi, co w konsekwencji prowadzi do znacznego obniżenia wydajności procesu.

Nieoczekiwanie okazało się, że przy prowadzeniu reakcji cis eliminacji elementów kwasów alkilo- lub arylo-sulfonowych przy węglu w pozycji 9 i 11, w środowisku wodnych roztworów niższych kwasów organicznych lub roztworów niższych kwasów organicznych w rozpuszczalnikach organicznych mieszających się z wodą, takich jak niższe alkohole

alifatyczne, niższe ketody alifatyczne lub niższe etery cykliczne, wobec soli słabych kwasów nieorganicznych lub niższych kwasów karboksylowych z metalami alkalicznymi lub metalami ziem alkalicznych uzyskuje się znaczne zwiększenie jednokierunkowości reakcji co w konsekwencji prowadzi do uzyskania 9(11)-dehydrozwiązku o wyższym stopniu czystości i z wyższą o 10 do 25% wydajnością niż przy stosowaniu znanych metod. Ponadto nieoczekiwanie okazało się, że w powyższych warunkach dla niektórych pochodnych wbrew przewidywaniu nie zachodzi hydroliza grupy 21-acyloksylowej. Tak otrzymane 9(11)-dehydrozwiązki mogą być stosowane bez dodatkowego, często bardzo żmudnego oczyszczania do następnych reakcji.

Według wynalazku 9(11)-dehydrozwiązki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne otrzymuje się z 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonowych pochodnych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne, na drodze reakcji z wodnymi roztworami niższych kwasów organicznych, korzystnie kwasu octowego o stężeniu 60–90% lub roztworami niższych kwasów organicznych z rozpuszczalnikami organicznymi mieszającymi się z wodą, korzystnie niższymi alkoholami alifatycznymi np. metanolem, etanolem lub niższymi ketonami alifatycznymi np. acetonem lub eterami cyklicznymi np. czterowodorofuranem, dioksanem, wobec soli metali alkalicznych i niższych kwasów karboksylowych, korzystnie octanów sodowego lub potasowego wobec soli słabych kwasów nieorganicznych i metali alkalicznych np. węglanu sodowego.

Według wynalazku reakcję otrzymywania 9(11)-dehydrozwiązków prowadzi się w temperaturze wrzenia, w czasie od 10 minut do 8 godzin, w zależności od budowy substancji wyjściowych oraz od rodzaju roztworów stosowanych jako środowisko reakcji.

Przykład I. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion. Do roztworu 4 g octanu sodowego w 40 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego ogrzanego do temperatury wrzenia, w atmosferze azotu, dodano 2 g 21-piwalanu 11 α -mesylanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu i kontynuowano ogrzewanie w temperaturze wrzenia przez okres 20 minut. Następnie do mieszaniny dodano 8 ml wody i po ochłodzeniu, odsączono wytrącony osad, przemyto go wodą i wysuszone. Otrzymano 1,49 g 21-piwalanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu z wydajnością 90% wydajności teoretycznej o następujących własnościach: temperatura topnienia 241–245°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234–236 nm, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 347, $[\alpha]_D^{20} + 80,2^\circ$ (1%, CHCl_3). Produkt ten badany metodą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemionkowy GF₂₅₄ fluoryzujący w świetle nadfioletowym krótkofalowym, grubość warstwy adsorbenta-0,25 mm, układ rozwijający-benzen: ace-

ton 4:1, detekcja-stężony kwas siarkowy) wykazywał śladowe zanieczyszczenia i w związku z tym bez dodatkowego oczyszczania był stosowany w dalszym cyklu syntezy.

Z przesączu przez dodanie 50 ml wody uzyskano drugi rzut osadu, z którego po krystalizacji z kwasu octowego uzyskano 30 mg właściwego 9(11)-dehydrozwiązku.

Przykład II. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono w sposób opisany w przykładzie I z tym, że na 2 g substancji wyjściowej stosowano 40 ml 80% wodnego roztworu kwasu octowego oraz 2 g octanu sodowego. Do wytrącenia produktu z mieszaniny reakcyjnej użyto 12 ml wody. Uzyskano 1,42 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w cytowanym przykładzie I.

Przykład III. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że na 2 g substancji wyjściowej stosowano 50 ml 90% wodnego roztworu kwasu octowego oraz 1 g octanu potasowego a reakcję prowadzono w ciągu 10 minut. Do wytrącenia 9(11)-dehydropochodnej z mieszaniny reakcyjnej użyto 20 ml wody. Uzyskano 1,4 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w przykładzie I.

Przykład IV. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że na 0,5 g substancji wyjściowej stosowano 12 ml mieszaniny kwasu octowego i 95% etanolu w stosunku objętościowym 9:1 oraz 0,8 g octanu sodowego i reakcję prowadzono w czasie 15 minut. Do wytrącenia produktu z mieszaniny użyto 10 ml wody. Otrzymano 0,38 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w cytowanym przykładzie I.

Przykład V. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie IV z tym, że na 1 g substancji wyjściowej stosowano 20 ml mieszaniny kwasu octowego i 95% etanolu w stosunku objętościowym 7:3 oraz 2 g octanu sodowego i reakcję prowadzono w czasie 30 minut. Do wytrącenia produktu z mieszaniny użyto 16 ml wody. Otrzymano 0,74 g związku wymienionego w tytule.

Przykład VI. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że na 1 g substancji wyjściowej stosowano 20 ml mieszaniny kwasu octowego i metyloetyloketonu w stosunku objętościowym 6:4 oraz 2 g octanu sodowego i reakcję prowadzono w czasie około 20 minut. Do wytrącenia stosowano 25 ml wody. Uzyskano 0,69 g związku wymienionego w tytule.

Przykład VII. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Do roztworu 3 g octanu sodowego w 20 ml 80% wodnego roztworu kwasu octowego ogrzanego do wrzenia w atmosferze azotu dodano 1 g

21-piwalanu 11 α -tosylanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu i ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 30 minut. Następnie do mieszaniny dodano 10 ml wody i po schłodzeniu odsączono wytrącony osad, przemyto go wodą i wysuszono. Otrzymano 0,66 g związku wymienionego w tytule (91% wydajności teoretycznej) o własnościach podanych w przykładzie I.

Przykład VIII. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie VII z tym, że na 1 g 11 α -tosylowej pochodnej stosowano 20 ml mieszaniny kwasu octowego i metanolu w stosunku objętościowym 8:2 i reakcję prowadzono w czasie 60 minut. Do wytrącenia produktu z mieszaniny użyto 10 ml wody. Uzyskano 0,68 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w przykładzie I.

Przykład IX. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu otrzymano również z 11 α -tosylowej pochodnej stosując warunki analogiczne do opisanych w przykładach I–IV.

Przykład X. 21-piwalan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że na 1 g 21-piwalanu 11 α -mesylanu 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu stosowano 20 ml mieszaniny kwasu octowego z etanolem w stosunku objętościowym 8:2 oraz 2 g octanu sodowego i reakcję prowadzono w czasie 30 minut. Do wytrącenia produktu z mieszaniny użyto 20 ml wody. Otrzymano 0,67 g związku wymienionego w tytule (82% wydajności teoretycznej) o następujących własnościach: temperatura topnienia 265–268°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234–236 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 338, $[\alpha]_D^{23} + 94,5^\circ$ (0,5%, CHCl_3).

Przykład XI. 21-piwalan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu otrzymano również z 21-piwalanu 11 α -mesylowej lub 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu stosując warunki reakcji analogiczne do opisanych w przykładach I–IX.

Przykład XII. 21-octan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 21-octanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu prowadzono analogicznie jak opisano w przykładzie I z tym, że na 1 g substancji wyjściowej stosowano 20 ml mieszaniny kwasu octowego z acetonem w stosunku objętościowym 9:1, 1 g octanu potasu i reakcję prowadzono przez okres 1 godziny. Do wytrącenia produktu z mieszaniny reakcyjnej użyto 30 ml wody. Z 1 g 11 α -mesylowej pochodnej uzyskano 0,73 g (89% wydajności teoretycznej) a z 1 g 11 α -tosylowej pochodnej uzyskano 0,61 g (92% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w tytule o następujących własnościach: Temperatura topnienia 209–221°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234–236 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 404, $[\alpha]_D^{20} + 88,4^\circ$ (0,5%, aceton).

Przykład XIII. 21-octan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu otrzymano również z 21-octanu 11 α -mesylowej lub 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-3,20-dionu stosując warunki reakcji analogiczne do opisanych w przykładzie I–X, z tym, że przy stosowaniu warunków podanych w przykładach V, VIII i X grupa 21-acetoksyłowa w 9(11)-dehydropochodnej ulega w niewielkim stopniu hydrolizie. W celu zregenerowania 21-octanu 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu do przesączu uzyskanego po wyodrębnieniu właściwego 9(11)-dehydrowiązku dodano wodę, odsączono wytrącony osad, przemyto go wodą, wysuszono i poddano reacytacji w ogólnie znany sposób na przykład bezwodnikiem kwasu octowego w pirydynie. Produkt acetytacji przekrystalizowano z kwasu octowego – wody i uzyskano 5–10% właściwego 9(11)-dehydrowiązku o własnościach zgodnych z podanymi wyżej.

Przykład XIV. 21-octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion. Reakcję rozkładu 21-octanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu prowadzono w warunkach analogicznych do podanych w przykładach I–XIII. Uzyskano 9(11)-dehydrowiązek wymieniony w tytule z wydajnością 86–92% w stosunku do teoretycznej, wykazujący następujące własności: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234–236 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 368, $[\alpha]_D^{20} + 83,4^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład XV. 21-octan 6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 21-octanu 11 α -mesylanu i 11 α -tosylanu 6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-11 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu prowadzono w warunkach podanych w przykładzie I z tym, że czas reakcji w przypadku rozkładu 11 α -mesylowej pochodnej wynosił 40 minut, a 11 α -tosylowej 60 minut. Uzyskano związek wymieniony w tytule z wydajnością 84–90% w stosunku do teoretycznej, o następujących własnościach: temperatura topnienia 268–272°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 340, $[\alpha]_D^{20} + 89,8^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład XVI. 21-octan 6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-21-hydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu otrzymano również z 21-octanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-11 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu stosując analogiczne warunki do podanych w przykładach II–XIII.

Przykład XVII. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 21-piwalanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu prowadzono w sposób opisany w przykładzie I, z tym, że na 1 g substancji wyjściowej stosowano 21 ml 80% wodnego roztworu kwasu octowego, 1 g octanu sodowego i reakcję prowadzono 4–5 godzin. Otrzymano 9(11)-dehydrowiązek wymieniony w tytule z wydajnością 86–92% wydajności teoretycznej, wykazujący następu-

jące własności: temperatura topnienia 233—238°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238—240 nm, $E_1^{1\%}$ 357, $[\alpha]_D^{20} + 32,5^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład XVIII. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu, otrzymano również z 21-piwalanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu stosując analogiczne warunki reakcji jak podano w przykładzie I—XII z tym, że przedłużono czas reakcji do 4—5 godzin.

Przykład XIX. 21-octan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 21-octanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu prowadzono w warunkach opisanych w przykładzie III z tym, że przedłużono czas reakcji do 40 minut i zastosowano inny sposób wyodrębniania. Mieszaninę reakcyjną schłodzono, dodano 40 ml wody i produkt wyekstrahowano chloroformem. Ekstrakt po przemyciu 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą podgęszczono do około 10 ml, dodano 10 ml 95% wodnego roztworu etanolu, odparowano chloroform i pozostawiono zawiesinę na noc w lodówce. Odsączono osad i wysuszono. Otrzymano 1,16 g związku wymienionego w tytule (70% wydajności teoretycznej) o następujących własnościach: temperatura topnienia 193—203°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238—240 nm, $E_1^{1\%}$ 411, $[\alpha]_D^{20} + 46,8^\circ$ (0,5%, CHCl_3).

Przykład XX. 21-octan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu otrzymano z 21-octanu 11 α -mesylowej i 11 α -tosylowej pochodnej 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu prowadząc reakcję w analogicznych warunkach do opisanych w przykładach I—XII. Stosując analogiczne warunki rozkładu pochodnych 11 α -mesylowych i 11 α -tosylowych do podanych w przykładach I—XX można otrzymać następujące 9(11)-dehydrozwiązki.

4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
6 α -fluoro-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
17 α -hydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 β -metylo-17 α -hydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 α -metylo-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 α , 17 α -epoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 β -metylo-17 α , 21-dwupropionoksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 β -metylo-17 α -propionoksy-21-acetoksy-4-pregnen-3,20-dion,
16 β -metylo-17 α -walerianoksy-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
21-octan 6 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-acetoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
21-octan 17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-piwalan 17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-octan 17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu,

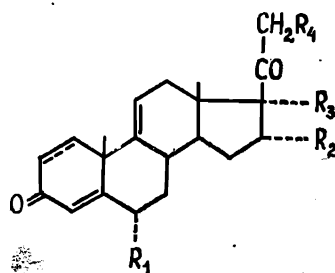
21-piwalan 6 α -fluoro-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu,
21-octan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu,
16 α -metylo-21-acetoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 α -metylo-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
21-octan 16 β -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-octan 6 α -fluoro-16 β -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
16 β -metylo-21-acetoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
16 β -metylo-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
6 α -fluoro-16 α -metylo-21-acetoksy-4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
6 α -fluoro-16 α -metylo-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
6 α -fluoro-16 β -metylo-21-acetoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dion,
6 α -fluoro-16 β -metylo-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
21-octan 16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
21-octan 16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu,
16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-21-acetoksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu,
16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
6 α -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-21-acetoksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dion,
oraz inne 17, 21-acylowe pochodne powyższych 9(11)-dehydrozwiązków.

Zastrzeżenia patentowe

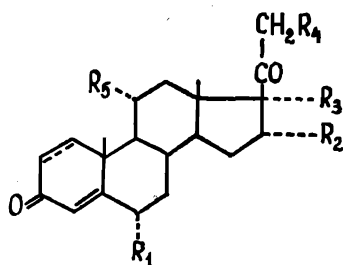
1. Sposób wytwarzania 9(11)-dehydropochodnych związków steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom fluoru lub alkil o 1 do 3 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub alkil o 1 do 3 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę acyloksylową kwasu alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2—10 atomów węgla, R_4 oznacza wodór lub grupę acyloksylową kwasu alifatycznego o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 2 do 10 atomów węgla, lub R_2 łącznie z R_3 oznaczają grupę izopropylidenodwuoksyową, a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne z 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonoksyłowych pochodnych związków steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne, natomiast R_5 oznacza grupę alkilosulfonoksyłową lub arylosulfonoksyłową, **znamienny tym**, że 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonoksyłową pochodną o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 i R_5 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne ogrzewa się z wodnymi roztworami niższych kwasów organicznych, korzystnie kwasem oc-

towym o stężeniu 60—90%, lub roztworami niższych kwasów organicznych w rozpuszczalnikach organicznych mieszających się z wodą takich jak niższe alkohole np. metanol lub etanol, lub niższe ketony alifatyczne np. aceton lub etery cykliczne np. czterowodorofuran lub dioksan, wobec soli niższych kwasów karboksylowych i metali alkalicz-

nych lub metali ziem alkalicznych, korzystnie wobec octanu sodowego lub potasowego, albo wobec soli słabych kwasów nieorganicznych i metali alkalicznych, korzystnie węglanu sodowego lub potasowego, po czym otrzymaną 9(11)-dehydropochodną o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się w znany sposób.



Wzrost 1



Wzrost 2