

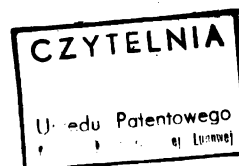
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

109 990



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.06.76 (P. 190292)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.78

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1982

Int. Cl.² C07J 17/00

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

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

Sposób wytwarzania 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru, atom tlenu lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę alkilową, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, lub R₃ razem z R₄ oznaczają atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, R₅ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksylową niższego kwasu karboksylowego, z tym, że gdy R₃ łącznie z R₄ oznaczają grupę izopropylidenodwuoksyłową, to R₅ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca.

Są to związki w większości nowe, które mogą znaleźć zastosowanie jako produkty pośrednie w syntezie znanych leków przeciwzapalnych. Największe znaczenie techniczne mają pochodne 6 β -fluoro- Δ^4 -3-ketonowe, bowiem otrzymuje się z nich wiele cennych leków takich jak 16 α , 17 α -acetonid 6 α , 9 α -dwufluoro-11 β , 16 α , 17 α -21-czterohydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu (czyli acetonid fluocinolonu) oraz jego 21-octanową pochodną (fluocinonid) i 6 α , 9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dion (czyli flumetazon).

Znany jest sposób wytwarzania niektórych z tych związków z 3 β -hydroksy-5 α , 6 β -dwuchlorowcowych pochodnych serii pregnanu polegający na utlenianiu najpierw grupy 3 β -hydroksylowej, na ogół za

2

pomocą związków chromu sześciowartościowego, wyodrębnieniu 3-keto-5 α , 6 β -dwuchlorowcowej pochodnej i następnie przeprowadzeniu reakcji dehydrochlorowcowania w pozycji 4, 5, na ogół przy użyciu związków metali alkalicznych (opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr 3 081 319, nr 3 364 204 i nr 3 014 938).

Znany jest również sposób wytwarzania 21-acetoksy-6 β -bromo-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3, 20-dionu oraz jego analogu 6 β -chlorowego, jak też sposób wytwarzania kilku 21-acetoksy-6 β -fluoro-4-pregnen-3,20-dionów, w których odpowiednią 21-bromową pochodną 5 α , 6 β -dwuchlorowco-3 β -hydroksy-pregnan-20-onu poddaje się najpierw reakcji utleniania, po czym wytworzony odpowiedni 3-ketozwiązek wyodrębnia się i następnie poddaje działaniu octanu metalu alkalicznego w celu przeprowadzenia dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 oraz wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 921 065 oraz opisy patentowe polskie nr 66 770 i nr 78 899).

Tylko nieliczni autorzy publikacji podają wydajność czystej 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej. Do takich należą autorzy cytowanego opisu patentowego St. Zjedn. Am. 3 364 204, którzy z 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu w wyniku kolejno prowadzonych reakcji utleniania grupy 3 β -hydroksylowej i dehydrobromowania w pozycjach 4,5 otrzymują 6 β -flu-

oro-16 α , 17 α -epoksyprogesteron z sumaryczną wydajnością 65% w stosunku do teoretycznej, oraz autorzy przytoczonego opisu patentowego polskiego nr 66 770, którzy z 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu w wyniku reakcji utleniania i potem dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 z wymianą bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową otrzymują 21-acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-21-hydroksy-4-pregnen-3,20-dion z łączną wydajnością 75% w stosunku do teoretycznej. Autorzy pozostałych cytowanych publikacji nie podają wydajności w ogóle bądź też podają wydajności tylko dla surowych produktów.

Sposoby znane ze stanu techniki są niewygodne, w szczególności przy prowadzeniu procesu w skali przemysłowej, bowiem jak ogólnie wiadomo związki pośrednie, pochodne 3-keto-5 α , 6 β -dwuchlorowcowe, są związkami bardzo nietrwałymi. Przy przechowywaniu, jak też przy suszeniu, nawet w temperaturze pokojowej i pod zmniejszonym ciśnieniem, ulegają one samorzutnemu rozkładowi do bezużytecznych substancji, co wpływa na obniżenie jakości i wydajności 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej lub wydajności dalszych reakcji.

Okazało się, że 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowe pochodne o wzorze ogólnym 1 można otrzymać z 3 β -hydroksy-5 α , 6 β -dwuchlorowcowych pochodnych serii pregnanu o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, a R₆ oznacza chlorowiec, w znacznie prostszy sposób, bo jednoetapowo bez wyodrębniania produktu pośredniego 3-keto-5 α , 6 β -dwuchlorowcowej pochodnej, a tym samym z wyższą wydajnością niż w znanych metodach. Stwierdzono bowiem, że np. jony chromowe zarówno sześć-, jak trój- i dwudodatnie obecne w mieszaninie po utlenieniu 3 β -hydroksy-5 α , 6 β -dwuchlorowcowej pochodnej o wzorze ogólnym 2 nie przeszkadzają w prowadzeniu kolejnej reakcji — eliminacji podstawników w pozycji 4,5, prowadzącej do otrzymania 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1.

Ponadto w przypadku, gdy substancja wyjściowa o wzorze ogólnym 2 jest 21-chlorowcową pochodną można, o ile jest to pożądaną dla dalszej drogi syntezy, stosując do dehydrochlorowcowania w pozycji 4,5 acylany metali alkalicznych, równocześnie wymienić chlorowiec w pozycji 21 na grupę acyloksyłową, a zatem przeprowadzić trzy reakcje jednoetapowo, natomiast w przypadku, gdy substancja wyjściowa posiada układ 16 β -chlorowco-17 α -hydroksylowy, można równocześnie z eliminacją podstawników w pozycjach 4,5 i ewentualną wymianą chlorowca w pozycji 21 na grupę acyloksyłową otrzymać 16 α , 17 α -epoksydową pochodną, a zatem prowadzić cztery reakcje jednoetapowo.

Sposobem według wynalazku mieszaninę poreakcyjną, uzyskaną po utlenieniu grupy 3 β -hydroksylowej do grupy 3-ketonowej w pochodnej 3 β -hydroksy-5 α , 6 β -dwuchlorowcowej o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄, i R₅ mają podane wyżej znaczenie, a R₆ oznacza chlorowiec, po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego poddaje się działaniu znanego alkalicznego reagenta, korzystnie acylanu lub węglanu metalu alkalicz-

nego, po czym produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

W przypadku, gdy R₃ oznacza atom chlorowca, a R₄ oznacza grupę hydroksylową, można uzyskać równoczesne zamknięcie układu 16 β -chlorowco-17 α -hydroksylowego do 16 α , 17 α -epoksydu, natomiast w przypadku, gdy R₅ oznacza atom chlorowca, a R₃ łącznie z R₄ nie oznaczają grupy izopropylidenodwuoksyłowej, stosując acylan metalu alkalicznego można równocześnie wymienić atom chlorowca w pozycji 21 na grupę acyloksyłową.

Reakcję utlenienia prowadzi się w temperaturze 0°C—90°C, przy czym temperaturę poniżej 25°C stosuje się przy utlenianiu za pomocą roztworu związku chromu sześciowartościowego w kwasie nieorganicznym, np. przy stosowaniu odczynnika Jonesa. Czas reakcji wynosi od 5 minut do 10 godzin; np. przy prowadzeniu utleniania w acetonie za pomocą odczynnika Jonesa czas reakcji wynosi od 5 minut do 1 godziny, w przypadku utleniania w środowisku kwasu octowego za pomocą dwuchromianu sodowego czas reakcji wynosi od 30 minut do 8 godzin, a przy stosowaniu roztworu trójtlenku chromowego w wodnym roztworze kwasu octowego czas reakcji wynosi od 10 minut do 4 godzin.

W mieszaninie poreakcyjnej zawierającej 3-ketonową pochodną ewentualnie redukuje się nadmiar środka utleniającego za pomocą znanego reduktora, korzystnie takiego jak alkohol alifatyczny, np. etanol, lub siarczyn metalu alkalicznego, np. siarczyn sodowy. W celu eliminacji podstawników w pozycji 4,5 mieszaninę poddaje się działaniu znanego alkalicznego reagenta, korzystnie związku metalu alkalicznego, takiego jak np. acylan lub węglan sodowy lub potasowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 15°C—90°C w czasie od 30 minut do 36 godzin, przy czym dłuższy czas stosuje się dla niższych temperatur. W przypadku gdy w substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 2 R₃ oznacza chlorowiec, a R₄ oznacza grupę hydroksylową, przy stosowaniu alkalicznego reagenta równocześnie z 16 β , 17 α -chlorowcohydroiny tworzy się 16 α , 17 α -epoksydową pochodną. Natomiast w przypadku, gdy R₅ w substancji wyjściowej o wzorze ogólnym 2 oznacza chlorowiec, a R₃ łącznie z R₄ nie oznaczają grupy izopropylidenodwuoksyłowej, w celu przeprowadzenia równocześnie z eliminacją podstawników w pozycjach 4,5 wymiany chlorowca przy C₂₁ na grupę acyloksyłową mieszaninę uzyskaną po reakcji utleniania, po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru odczynnika utleniającego korzystnie za pomocą alkoholu alifatycznego, poddaje się działaniu acylanu metalu alkalicznego, korzystnie acylanu potasowego i reakcję prowadzi się w temperaturze 15°C—90°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej w czasie od 30 minut do 36 godzin, przy czym dłuższy okres czasu stosuje się dla niższych temperatur.

Dzięki wyeliminowaniu wyodrębniania nietrwałego produktu pośredniego-pochodnej 3-keto-5 α , 6 β -dwuchlorowcowej- sposób otrzymywania 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-ketonowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 ulega skróceniu do jednego etapu przy równoczesnym znacznym wzroście wydajności.

I tak, np. w przypadku 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksyprogesteronu wydajność wzrasta z 65% do 90% w przeliczeniu na 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu, a w przypadku otrzymywania 21-acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu z 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu wydajność wzrasta z 75% do 85%. Również pozostałe pochodne 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-keetonowe o wzorze ogólnym 1 uzyskano z wysoką wydajnością wynoszącą na ogół 80—95% wydajności teoretycznej.

Przeprowadzone doświadczenia jak też załączone przykłady świadczą, że sposób według wynalazku może być stosowany do wszystkich 3 β -hydroksy-5 α , 6 β -dwuchlorowcowych pochodnych serii pregnanu, które nie zawierają dodatkowych grup funkcyjnych wykazujących powinowactwo chemiczne względem utleniaczy.

Większość 6 β -chlorowco- Δ^4 -3-keetonowych pochodnych ilustrujących sposób wytwarzania to związki nowe.

Ponadto zastosowanie opracowanego sposobu wytwarzania szczególnie w technice zmniejsza pracochłonność procesu oraz obniża koszty surowcowe, energetyczne i aparaturowe.

Przykład I. 6 β -Fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dion.

Do roztworu 2 g 5 α -bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu w 50 ml acetonu wkroplono 14 ml odczynnika utleniającego (przyrządzonego z 10 g trójtlenku chromowego rozpuszczonego w mieszaninie 10 ml wody i 90 ml kwasu octowego) i utrzymywano mieszaninę w temperaturze około 20°C w czasie 1 godziny, po czym do mieszaniny dodano 2 g octanu potasowego i ogrzewano ją w temperaturze wrzenia 7 godzin. Następnie do mieszaniny wkroplono 75 ml wody i po schłodzeniu zawiesiny do 15°C odsączono wytrącony osad, przemyto go mieszaniną acetonu z wodą i wodą. Po wysuszeniu otrzymano 1,45 g czystego chromatograficznie 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu (90% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 211—213°C, λ CH₃OH maks 232 nm E 1% 372, $[\alpha]_D^{24} +56,3^\circ$ (1%, CHCl₃).

Z przesączu po odparowaniu acetonu wyodrębniono drugi rzut produktu, z którego po krystalizacji z acetonu — wody uzyskano 80 mg czystego związku wymienionego w tytule. Łączna wydajność 95% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 6 β -Fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dion.

Do roztworu 2 g 5 α , 16 β -dwubromo-6 β -fluoro-3 β , 17 α -dwohydroksypregnan-20-onu w acetonie o temperaturze 5°C wkroplono roztwór 2,0 ml odczynnika Jones'a w 5 ml acetonu i utrzymywano mieszaninę w powyższej temperaturze w ciągu 20 minut.

Następnie do mieszaniny dodano 10 ml etanolu oraz 4 g octanu sodowego i ogrzewano ją w temperaturze wrzenia w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę schłodzono, dodano 300 ml wody, wytrącony osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 1,3 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z wodnego roztworu etanolu uzyskano 1,2 g czystego

stego chromatograficznie 6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu (87% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 210—211°C, λ CH₃OH maks.

232, E 1% 360, $[\alpha]_D^{20} +53,4^\circ$ (1%, CHCl₃).

Przykład III. 21-Acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dion.

21-Acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dion.

Reakcję utleniania 2 g 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-3 β -hydroksypregnan-20-onu prowadzono w warunkach analogicznych do podanych w przykładzie I, po czym do uzyskanej mieszaniny dodano 1 g siarczynu potasowego oraz 4 g octanu potasowego i utrzymywano ją w temperaturze wrzenia 5 godzin. Następnie po schłodzeniu mieszaniny dodano wodę, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,5 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z acetonu i 60% roztworu wodnego etanolu uzyskano 1,36 g czystego 21-acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu (85% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 181—184°C, λ CH₃OH maks 232 nm

E 1% 320, $[\alpha]_D^{21} +62,7^\circ$ (1%, CHCl₃).

Przykład IV. 21-Acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dion.

Reakcję utleniania 2 g 21-acetoksy-5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksypregnanu prowadzono analogicznie jak w przykładzie I. Następnie do mieszaniny dodano 3 g octanu sodowego i utrzymywano ją we wrzeniu w ciągu 1,5 godziny, po czym mieszaninę schłodzono do około 20°C, wkroplono dwie objętości wody w stosunku do objętości mieszaniny poreakcyjnej, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,45 g czystego 21-acetoksy-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu (88% wydajności teoretycznej) o własnościach podobnych do podanych w przykładzie III.

Przykład V. 21-Bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dion.

2 g 5 α , 21-dwubromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu poddano reakcji utleniania i dehydrobromowania w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach II lub IV. Otrzymano 1,50 g 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu (90% wydajności teoretycznej, który jest nowym związkiem chemicznym. Po krystalizacji z etanolu otrzymano próbkę analityczną wykazującą temperaturę topnienia 211—213°C, λ CH₃OH maks

232 nm, E 1% 285, $[\alpha]_D^{20} +59,8^\circ$ (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₄H₃₂O₄Br.

Obliczono: C 59,63% H 6,67%

Znaleziono: C 59,42% H 6,54%

Przykład VI. 21-Chloro-6 β -fluoro-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dion.

Do roztworu 1 g 21-chloro-5 α -bromo-6 β -fluoro-3 β -hydroksy-16 α , 17 α -izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dionu w mieszaninie 70 ml acetonu i 5 ml kwasu octowego wkroplono 6 ml odczynnika utleniającego przygotowanego w sposób opisany w przykładzie I i całość utrzymywano w tempera-

7
turze około 20°C w czasie 3 godzin, po czym do-
dało do mieszaniny 1,5 g octanu sodowego i ogrze-
wano ją w temperaturze wrzenia w czasie 4 go-
dzin. Następnie produkt z mieszaniny wytrącono
wodą, osad odsączono i wysuszono. Otrzymano 0,8 g
surowego produktu, z którego po krystalizacji z
acetonu—etanolu otrzymano 0,67 g 21-chloro-6β-
-fluoro - 16α, 17α-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-
-3,20-dionu (80% wydajności teoretycznej), nowego
związku chemicznego wykazującego temperaturę
topnienia 245—247°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232—234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$
292, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 59,4^\circ$ (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₄H₃₂O₄ClF
Obliczono: C 65,67% H 7,37%
Znaleziono: C 65,41% H 7,40%.

Przykład VII. 21-Acetoksy-6β-bromo-16α,17α-
-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-3,20-dion.

1 g 21-acetoksy-5α,6β-dwubromo-16α,17α-izopro-
pylidenodwuoksy-3β-hydroksypregnan-30-onu pod-
dano reakcji w warunkach analogicznych do opisa-
nych w przykładach I i II. Następnie do mieszaniny
dodano 5 ml etanolu i 2 g octanu potasowego
i mieszaninę utrzymywano w temperaturze około
20°C w czasie 30 godzin, po czym do mieszaniny
dodano wodę, odsączono wytrącony osad, przemyto
go wodą i wysuszono. Surowy produkt przekry-
stalizowano z acetonu i 80% wodnego roztworu
etanolu. Otrzymano 0,65 g czystego 21-acetoksy-6β-
-bromo - 16α, 17α-izopropylidenodwuoksy-4-pregnen-
-3,20-dion (75% wydajności teoretycznej), nowego
związku chemicznego o temperaturze topnienia
196—199°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 244—248 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 253,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35,7^\circ$ (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₆H₃₅O₆Br
Obliczono: C 59,66% H 6,74%
Znaleziono: C 59,82% H 6,50%.

Przykład VIII. 21-Bromo-6β-fluoro-17α-hydro-
ksy-4-pregnen-3,20-dion.

Mieszaninę 1 g 5α, 21-dwubromo-6β-fluoro-3β, 17α-
-dwuhydroksypregnan-20-onu i 25 ml acetonu
ogrzano do temperatury wrzenia, wkroplono do
niej 4,5 ml odczynnika utleniającego przygotowa-
nego w sposób opisany w przykładzie I i kontynu-
owano ogrzewanie we wrzeniu w ciągu 20 mi-
nut. Następnie po schłodzeniu mieszaniny do około
20°C dodano 2 g octanu sodowego i utrzymywano
ją w temperaturze pokojowej w czasie 36 godzin,
po czym do mieszaniny wkraplano 40 ml wody,
odsączono wytrącony osad, przemyto go wodą i wy-
suszono. Po krystalizacji surowego produktu z ace-
tonu i octanu etylu otrzymano 0,76 g 21-bromo-6β-
-fluoro-17α-hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (91%
wydajności teoretycznej) i temperaturze topnienia
205—210°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232—234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 298,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 41,8^\circ$ (0,5%, acetonu), który jest nowym
związkiem chemicznym. Po krystalizacji z octanu
etylu uzyskano próbkę analityczną powyższego
związku o temperaturze topnienia 208—210°C,
 $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232—234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 311, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 41,5^\circ$
(1%, aceton).

Analiza dla wzoru C₂₁H₂₈O₃BrF

Obliczono: C 59,02% H 6,60%

Znaleziono: C 58,90% H 6,40%.

Przykład IX. 21-Bromo-6β-fluoro-17α-hydro-
ksy-4-pregnen-3,20-dion.

Do roztworu 2 g 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-
-3β,17α-dwuhydroksypregnan-20-onu w 60 ml ace-
tonu oziębionego do temperatury około 0°C wkro-
plono roztwór 1,6 ml odczynnika Jones'a w 4,8 ml
acetonu i utrzymywano mieszaninę w temperatu-
rze około 5°C w czasie 20 minut, po czym do mie-
szaniny dodano 0,5 g siarczynu sodowego oraz 16 ml
etanolu i ogrzewano mieszaninę do temperatury
około 50°C. Następnie dodano 2,5 g węgla pota-
sowego i całość mieszano w powyższej tempera-
turze w czasie 8 godzin, po czym mieszaninę prze-
sączono i oddzielony osad przemyto kilka razy
acetonem. Uzyskany przesącz zagęszczono do obję-
tości 15 ml, dodano 90 ml wody i zawieszinę pozostawiono na kilka godzin w lodówce. Następnie
wytrącony osad odsączono, przemyto 30% wodnym
roztworem etanolu i wodą. Po wysuszeniu otrzy-
mano 1,47 g 21-bromo-6β-fluoro-17α-hydroksy-4-
-pregnen-3,20-dionu (88% wydajności teoret.) o tem-
peraturze topnienia 200—202°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234 nm,
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 301, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 41,5^\circ$ (0,5%, aceton).

Przykład X. 21 acetoksy-6β-fluoro-17α-hydro-
ksy-4-pregnen-3,20-dion.

Mieszaninę 2 g 5α, 21-dwubromo-6β-fluoro-3β,17α-
-dwuhydroksypregnan-20-onu w 40 ml acetonu
ogrzano do wrzenia, wkroplono do niej 8 ml od-
czynnika utleniającego przygotowanego w sposób
opisany w przykładzie I i kontynuowano ogrzewa-
nie w temperaturze wrzenia 30 minut. Następnie do
mieszaniny dodano 8 ml etanolu oraz 4 g octanu
potasowego i utrzymywano ją we wrzeniu w czasie
3 godzin, po czym schłodzono ją do około 20°C
i wkroplono 2 objętości wody w stosunku do obję-
tości mieszaniny reakcyjnej. Wytrącony osad od-
sączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano
1,58 g surowego produktu, z którego po krystalizacji
z chloroformu i etanolu otrzymano 1,44 g
czystego 21-acetoksy-6β-fluoro-17α-hydroksy-4-preg-
nen-3,20-dionu (90% wydajności teoretycznej) o
temperaturze topnienia 202—205°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232—
—234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 272.

Przykład XI. 21-Bromo-6β-fluoro-16α-mety-
lo-17α-hydroksy-4-pregnen-3,20-dion.

2 g 5α,21-dwubromo-6β-fluoro-16α-metylo-3β,17α-
-dwuhydroksypregnan-20-onu poddano reakcji utle-
niania i dehydrobromowania analogicznie jak opi-
sano w przykładzie XI lub też powyższą substancję
wyjściową poddano reakcji utleniań w warun-
kach opisanych w przykładzie II, po czym do uzy-
skanej mieszaniny dodano 1,5 g siarczynu sodowego
i mieszano zawieszinę w temperaturze 5°C w czasie
15 minut.

Następnie do mieszaniny dodano 6 g węgla pota-
sowego i ogrzewano ją we wrzeniu przy miesza-
niu 3 godziny po czym mieszaninę przesączono
w celu oddzielenia soli nieorganicznych. Do prze-
sączu dodano dwie objętości wody w stosunku do
objętości przesączu, wytrącony surowy produkt

odsączone, przemyto wodą, wysuszone. Po krystalizacji z acetonu i 60% wodnego roztworu etanolu, uzyskano 1,37 g 21-bromo-6 β -fluoro-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (81% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 196–198°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 300, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 31,6^\circ$ (1%, CHCl₃), który jest nowym związkiem chemicznym.

Analiza dla wzoru C₂₂H₃₀BrFO₃
 Obliczono: C 59,87% H 6,85%
 Znaleziono: C 59,80% H 6,76%.

Przykład XII. 21-Acetoksy-6 β -fluoro-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu.

2 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu poddano reakcji utleniania analogicznie jak w przykładach II, IV, V, IX, po czym 3-keto- związek obecny w mieszaninie poddawano reakcji dehydrobromowania w pozycji 4,5 oraz wymiany bromu w pozycji 21 na grupę acetoksyłową w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach II, III i IX. Otrzymano 1,45–1,56 surowego produktu, z którego po krystalizacji z chloroformu i etanolu uzyskano 1,38 g–1,48 g 21-acetoksy-6 β -fluoro-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (86–92% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 180–183°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232–234 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 286, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22^\circ$ (1%, CHCl₃).

Przykład XIII. 21-Acetoksy-6 β -chloro-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu.

2 g 21-acetoksy-5 α -bromo-6 β -chloro-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu poddano reakcji utleniania analogicznie jak podano w przykładach II, III, IX, po czym reakcję dehydrobromowania prowadzono w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach IV i IX. Otrzymano 1,48–1,6 g surowego produktu z którego po krystalizacji z etanolu uzyskano 1,4–1,5 g 21-acetoksy-6 β -chloro-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (83–90% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 165–168°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 240 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 301, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 20,8$ (1%, CHCl₃), który jest nowym związkiem,

Analiza dla wzoru C₂₄H₃₃O₅Cl
 Obliczono: C 65,97% H 7,61%
 Znaleziono: C 65,54% H 7,50%.

Przykład XIV. 21-Bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu.

2 g 5 α ,21-dwubromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-pregnan-20-onu poddano reakcji utleniania w warunkach analogicznych do podanych w przykładach I, II, VIII, IX, po czym obecny w mieszaninie 3-keto-związek poddano reakcji dehydrobromowania w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach XV. Otrzymano 1,34–1,380 g 21-bromo-6 β -fluoro-16 α , 17 α -epoksy-4-pregnen-3,20-dionu (80–82% wydajności teoretycznej), nowego związku chemicznego o temperaturze topnienia 197–201°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 340, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 53^\circ$ (1%, CHCl₃).

Próbkę analityczną otrzymano po krystalizacji z etanolu, wykazywała ona temperaturę topnienia 202–204°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 232 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 342, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 54,3^\circ$ (1%, CHCl₃).

Analiza dla wzoru C₂₁H₂₆O₃BrF
 Obliczono: C 59,29 H 6,11
 Znaleziono: C 59,60 H 6,30

Przykład XV. 21-Acetoksy-6 β -bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu.

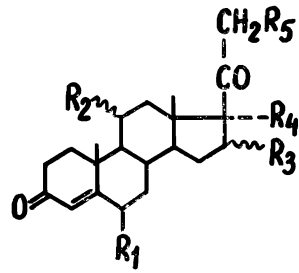
1,5 g 21-acetoksy-5 α , 6 β -dwubromo-16 α -metylo-3 β ,17 α -dwuhydroksypregnan-20-onu poddano reakcji utleniania analogicznie jak w przykładach II, IV, IX, po czym 3-ketozwiązek obecny w mieszaninie poddano reakcji dehydrobromowania w pozycji 4,5 w warunkach analogicznych do opisanych w przykładach II, IV. Otrzymano po krystalizacji z etanolu 0,99–1,05 g 21-acetoksy-6 β -bromo-16 α -metylo-17 α -hydroksy-4-pregnen-3,20-dionu (77–82% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 158–160°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 246–243 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 278, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 14,6^\circ$ (1%, CHCl₃), który jest nowym związkiem.

Po rekrystalizacji z 80% wodnego roztworu etanolu uzyskano próbkę analityczną powyższego związku o temperaturze topnienia 162–163°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{MeOH}}$ 248 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 282.

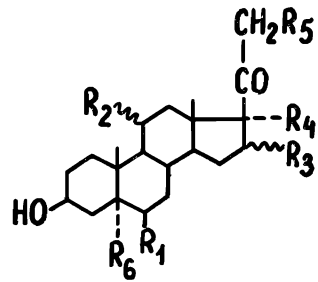
Analiza dla wzoru C₂₄H₃₃O₅Br
 Obliczono: C 59,88% H 6,91%
 Znaleziono: C 59,96% H 6,80%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 6 β -chlorowco-1⁴-3-ketonych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza atom wodoru, atom tlenu lub grupę acyloksyłową niższego kwasu karboksylowego, R₃ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę alkilową, R₄ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksyłową, lub R₃ łącznie z R₄ oznaczają atom tlenu lub grupę izopropylidenodwuoksyłową, a R₅ oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub grupę acyloksyłową niższego kwasu karboksylowego, z tym, że gdy R₃ łącznie z R₄ oznaczają grupę izopropylidenodwuoksyłową, to R₅ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, przez utlenianie 3 β -hydroksy-5 α ,6 β -dwuchlorowcowej pochodnej steroidowej oraz dehydrochlorowcowanie w pozycji 4,5 wytworzonej pochodnej 3-ketonowej przy użyciu związku metalu alkalicznego, **znamienny tym**, że mieszaninę poreakcyjną uzyskaną po utlenieniu grupy 3 β -hydroksylowej do grupy 3-ketonowej w pochodnej 3 β -hydroksy-5 α ,6 β -dwuchlorowcowej o wzorze ogólnym 2, w którym R₁, R₂, R₃, R₄, i R₅ mają podane wyżej znaczenie, a R₆ oznacza chlorowiec, po ewentualnym zredukowaniu nadmiaru środka utleniającego poddaje się działaniu znanego alkalicznego reagenta, korzystnie acylanu lub węglanu metalu alkalicznego po czym produkt wyodrębnia się i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.



WZOT 1



WZOT 2