



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

197245
(11) (B2)

{51} Int. Cl.³
C 07 J 5/00 //
A 61 K 31/57

{22} Přihlášeno 24 02 75
{21} (PV 1199-75)

{32} {31} {33} Právo přednosti od 27 02 74
{8928/74} Velká Británie

{40} Zveřejněno 31 07 79

{45} Vydáno 15 05 83

{72}

Autor vynálezu

RIVA MARIO, MONZA (Milán) a TOSCANO LUCIANO, MILÁN
(Itálie)

{73}

Majitel patentu

PIERREL S.p.A., MILÁN (Itálie)

{54} Způsob výroby nových 2-brom-6 β ,9 α -difluor-pregna-1,4-dien-3,20-dionů nebo jejich 17,21-esterů, 17,21-alkylorthoesterů nebo 17,21-cyklických acetalů nebo ketalů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-brom-6 β ,9 α -difluor-pregna-1,4-dien-3,20-dionů nebo jejich 17,21-esterů, 17,21-alkylorthoesterů nebo 17,21-cyklických acetalů nebo ketalů, které mají významnou protizánětlivou účinnost.

Je známo mnoho steroidů, které při místní a/nebo systemické aplikaci vykazují protizánětlivou účinnost, a některé z nich mají dokonce velmi dobrou protizánětlivou účinnost. Všechny však naneštěstí vyvolávají nežádoucí vedlejší účinky. Mohou například u nemocného, kterému byly podány, porušit rovnováhu minerálních látek, například snížit hladinu draslíku a/nebo sodíku, a mohou nepříznivě působit na funkci ledvin. Je tedy třeba podávat je opatrně.

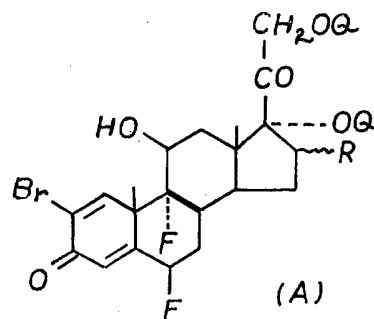
Úkolem vynálezu bylo připravit nové steroidy, které by měly významnou protizánětlivou účinnost, tj. vyšší než je účinnost většiny známých steroidů, a které by měly velmi malé nebo žádné vedlejší účinky při vyjádření v absolutních hodnotách, zvláště pak při vyjádření ve formě terapeutického indexu, tj. poměru účinné dávky, která jest potřebná k dosažení žádaného protizánětlivého účinku, k minimální dávce, která vyvolá nežádoucí vedlejší účinky.

Bylo zjištěno, že 2-brom-6 β ,9 α -difluor-pregna-1,4-dien-3,20-diony mají vysokou protizá-

2

nětlivou účinnost a nemají žádné, nebo jen minimální nežádoucí vedlejší účinky známých steroidních sloučenin.

Předmětem vynálezu jest způsob výroby uvedených nových 2-brom-6 β ,9 α -difluor-pregna-1,4-dien-3,20-dionů nebo jejich 17,21-esterů, 17,21-alkylorthoesterů nebo 17,21-cyklických acetalů nebo ketalů, obecného vzorce A



v němž

Q buď znamená jednotlivě atom vodíku, nebo acylový zbytek se 2 až 12 atomy uhlíku, nebo obě skupiny OQ tvoří spolu cyklický ketal se 2 až 12 atomy uhlíku, acetal se 2 až 12 atomy uhlíku nebo alkylorthoester se 2 až 12 atomy uhlíku,

R znamená atom vodíku nebo skupinu α -

-OQ, v níž Q má shora uvedený význam, a farmaceuticky vhodných solí nebo esterů sloučenin obecného vzorce A, v nichž Q znamená zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy uhlíku nebo organické kyseliny.

Jako farmaceuticky vhodné soli přicházejí v úvahu především ve vodě rozpustné soli, výhodně soli s alkalickým kovem, například se sodíkem nebo draslíkem. Výhodné estery jsou estery obsahující alifatickou, arylovou, arylalifatickou nebo cykloalifatickou skupinu.

Typickými zástupci alifatických skupin použitelných podle vynálezu k esterifikaci dikarboxylové acylové skupiny jsou alkyly, zvláště alkyly obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, a alkenyly. Zvláště výhodné jsou alkylové skupiny obsahující maximálně 4 atomy uhlíku, obzvláště methyl, ethyl a propyl. Vhodné cykloalifatické skupiny jsou podle vynálezu cykloalkylové skupiny obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, například cyklopentyl a cyklohexyl. Typické arylalifatické skupiny jsou fenylalkylové skupiny, jejichž alkylová část má shora uvedený význam, například benzyl. Typické arylové skupiny obsahují fenyl, například nesubstituovaný fenyl.

Je-li Q ve shora uvedeném obecném vzorci A acyl, představuje OQ esterový zbytek, ve kterém Q může být zbytkem anorganické kyseliny, například kyseliny sírové nebo fosforečné, nebo zbytkem organické kyseliny, například kyseliny sulfonové nebo karboxylové, včetně alifatických, alicyklických, aromatických, arylalifatických a heterocyklických karboxylových kyselin a včetně thiokarboxylových kyselin a aminokarboxylových kyselin. Jako vhodných karboxylových kyselin lze například použít kyseliny mravenčí, kyseliny octové, kyseliny chloroctové, kyseliny trifluoroctové, kyseliny propionové, kyseliny másečné, kyseliny valerové, kyseliny trimethyloctové, kyseliny diethyloctové, kyseliny kapronové, kyseliny krotonové, kyseliny enanthové, kyseliny kaprylové, kyseliny kaprinové, kyseliny palmitové, kyseliny undekanové, kyseliny undecylenové, kyseliny šťavelové, kyseliny jantarové, kyseliny glutarové, kyseliny pimelové, kyseliny vinné, kyseliny maleinové, kyseliny mléčné, kyseliny karbamové, glycinu, alkoxykarboxylových kyselin, kyseliny hexahydrobenzoové, kyselin cyklopentylpropionových, kyselin cyklohexyloctových, kyselin cyklohexylmásečných, kyseliny benzoové, kyseliny ftalové, kyseliny fenylloctové, kyselin fenylpropionových, kyseliny furan-2-karboxylové, kyseliny nikotinové a kyseliny isonikotinové. Výhodnými sulfonovými kyselinami jsou kyselina methansulfonová a kyselina toluensulfonová.

Obzvláště výhodnými acylovými zbytky jsou zbytky odvozené od kyseliny octové, kyseliny trimethyloctové, kyseliny propionové, kyseliny β -fenylpropionové, kyseliny α -fenylpropionové, kyseliny valerové a od dikarboxylových kyselin, například od kyseliny jantarové.

Často je výhodné, když v poloze 21 je skupinou Q shora uvedená acylová skupina, zvláště shora uvedená výhodná karboxylová kyselina, neboť 21-estery mají obzvláště dobrou biologickou účinnost.

V polohách 16,17 nebo 17,21 steroidu obecného vzorce A může být vytvořen jakýkoliv běžný cyklický ketal nebo cyklický acetal, výhodně acetonid nebo 17,21-methylen-dioxyderivát. Vhodnými cyklickými ortho-estery, které mohou být vytvořeny v těchto polohách, jsou například 17,21-methylortho-acetát, 17,21-ethylorthopropionát, 17,21-methylorthobenzoát a 17,21-methylorthovalerát.

Výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty sloučeniny obecného vzorce A, ve kterém R značí atom vodíku nebo skupinu α -OQ.

Obecný způsob výroby pregna-1,4-dien-3,20-dionů jest dobře známý. Rovněž známý je způsob výroby některých 2-bromsteroidů a způsobu výroby 6- α -fluorsteroidů. V literatuře je popsáno i několik způsobů přípravy 6- β -fluorsteroidů, ale zdá se, že se obecně předpokládá, že z farmaceutického hlediska jsou 6- β -fluorsteroidy méně účinné než 6- α -fluorsteroidy. Kombinace 2-brom- a 6- β -fluorsubstituentu v pregna-1,4-dien-3,20-dionech je nová a vede k látkám s významnou protizánětlivou účinností, které mají, jak bylo již uvedeno výše, malé nebo zanedbatelné vedlejší účinky.

Nové steroidy obecného vzorce A mají významnou protizánětlivou účinnost. Tato účinnost se projevuje při běžném způsobu aplikace, například při lokální nebo systemické aplikaci. Některé sloučeniny dávají lepší výsledky při lokální aplikaci a jiné při systemické aplikaci, zejména jsou-li aplikovány orálně. Vzhledem k velmi vysoké účinnosti výhodných sloučenin podle vynálezu lze je používat v nižších dávkách, než je obvyklé u známých protizánětlivě účinných steroidů; avšak i při obvyklém dávkování mají sloučeniny podle vynálezu mnohem nižší, a obvykle nemají žádné, vedlejší účinky ve srovnání se známými protizánětlivě účinnými steroidy.

Nových steroidů podle vynálezu lze použít k léčení nejružnějších zánětlivých onemocnění, například k léčení zánětlivých stavů kůže, očí a uší u lidí a domácích zvířat, ke kontaktnímu léčení dermatitid a jiných alergických reakcí, a mají rovněž významnou účinnost proti revmatické artritidě.

Therapeutické přípravky podle vynálezu obsahují jako účinnou látku steroid obecného vzorce A a farmaceuticky vhodný kapalný nebo pevný nosič. V uvedených přípravcích lze použít jakékoliv terapeuticky vhodné a účinné koncentrace sloučeniny podle vynálezu. Podle zvoleného způsobu podávání lze vyrobit jakoukoliv vhodnou formu přípravku. Pro orální aplikaci jsou vhodnými formami terapeutických přípravků například pilulky, tablety, tobolky, roztoky, sirupy nebo elixíry, pro injekční aplikaci kapalné for-

my analogické známým injekčním přípravkům z přirozených a syntetických kortikosteroidních hormonů, a pro lokální aplikaci například masti, krémy a lotiony.

Léčivé přípravky mohou rovněž obsahovat společně působící antibiotika, germicidy a další látky, které tvoří výhodné kombinace se sloučeninami podle vynálezu.

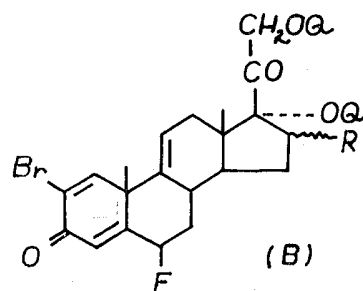
Lokální protizánětlivá činnost sloučenin podle vynálezu byla testována na krysách s granulomem vyvolaným papírovou peletkou, přičemž byly testované sloučeniny podávány přímo v peletce.

Všechny nové steroidy obecného vzorce A vykazaly význačnou protizánětlivou účinnost bez nežádoucích vedlejších účinků na brzlik a na přírůstek tělesné hmotnosti, a to i ve velmi vysokých koncentracích (40 mikrogramů/peletka).

Nejúčinnější sloučeniny obecného vzorce A inhibují granulom vyvolaný papírovou peletkou již v dávce 0,002 až 0,1 mikrogramů/peletku, zatímco Fluocinolon-16,17-acetonid vyvolává tentýž účinek až v dávce 0,5 až 2 mikrogramy/peletku. Jiné sloučeniny podle vynálezu jsou účinné v dávkách v rozmezí od 0,1 do 2 mikrogramů/peletku, zatímco Betamethazon-17-valerát je účinný až v dávce 5 až 20 mikrogramů/peletku. Některé další sloučeniny podle vynálezu jsou účinné v dávkách vyšších než 2 mikrogramy/peletku; Hydrokortison-acetát vykazuje tutéž aktivitu v dávce asi 100 až 200 mikrogramů/peletku.

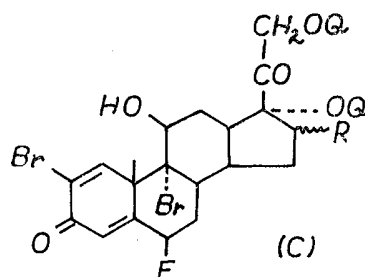
Systemický protizánětlivý účinek byl hodnocen na krysách s granulomem vyvolaným papírovou peletkou, přičemž testované sloučeniny byly podávány orálně po dobu 8 dnů. Nejúčinnější sloučeniny obecného vzorce A byly účinné v dávkách v rozmezí od 0,01 do 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti krysy. Za stejných experimentálních podmínek vykázal Betamethazon (alkohol nebo fosfát) účinnost v dávkách asi 0,05 až 0,1 mg/kg, zatímco Hydrokortison-acetát a Methylprednisolon byly účinné až v dávkách v rozmezí od 10 do 50 mg/kg. Většina sloučenin podle vynálezu neměla v tomto testu inhibiční účinek na hmotnost ledvin a jejich thymolytická účinnost, respektive jejich účinek na snižování tělesné hmotnosti byly nižší než uvedené účinky nejučinnějších již známých steroidů.

Podstata výroby nových 2-brom-6 β ,9 α -difluorpregna-1,4-dien-3,20-dionu nebo jeho 17,21-esterů, 17,21-alkylorthoesterů nebo 17,21-cyklických acetalů nebo ketalů způsobem podle vynálezu je v tom, že se 2-brom-6 β -fluor-17,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diester, 17,21-alkylorthoester nebo 17,21-cyklický acetal nebo ketal obecného vzorce B



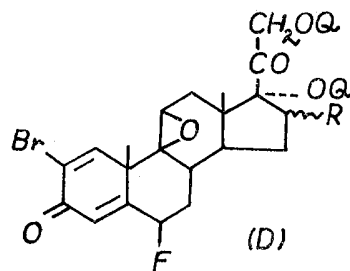
v němž

Q a R mají shora uvedený význam, uvede v reakci s kyselinou bromnou za vzniku 2,9-dibrom-6 β -fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diesteru, 17,21-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu obecného vzorce C



v němž

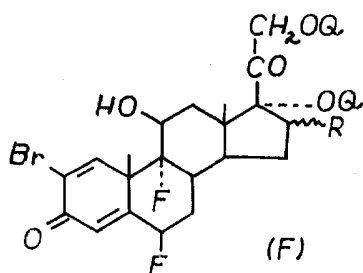
Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina obecného vzorce C, v němž Q značí zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy uhlíku nebo zbytek anorganické kyseliny, popřípadě převede na farmaceuticky vhodné soli nebo estery, na sloučeninu vzorce C se potom působí roztokem uhličitanu alkalického kovu za vzniku 9,11-epoxidu 2-brom-6 β -fluor-9 β ,11 β -oxid-17,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu a jeho 17,21-diesteru, 17,21-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu, obecného vzorce D



v němž

Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina obecného vzorce D nechá reagovat s fluorovodíkem za vzniku 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu a jeho 17,21-diesteru, 17,21-

-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu, obecného vzorce F



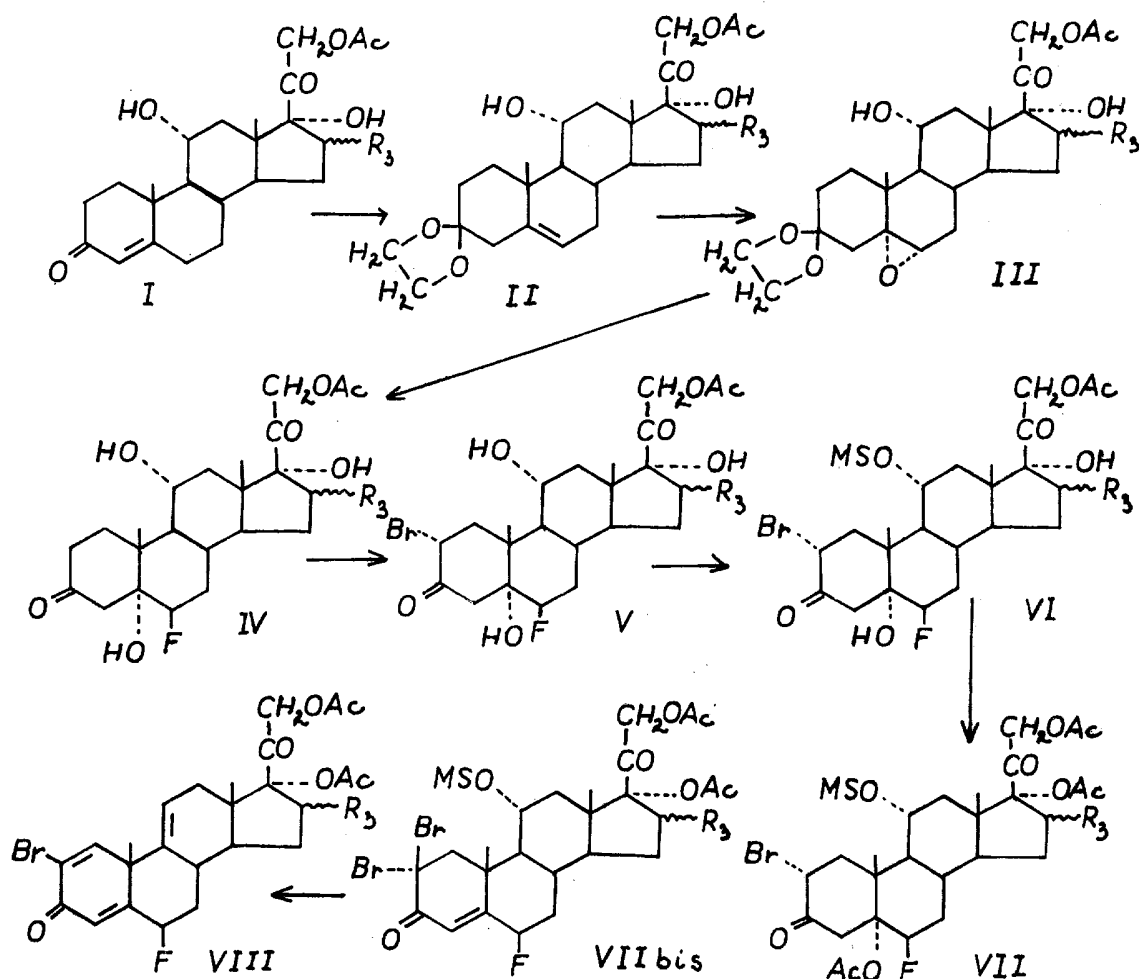
v němž

Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina vzorce F, v níž Q značí zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy

uhlíku nebo zbytek anorganické kyseliny, popřípadě převede na farmaceuticky vhodné soli nebo estery.

Shora uvedenou 16,17-nenasycenou sloučeninu, potřebnou jako výchozí látku pro přípravu 16,17-dihydroxysloučeniny, lze vyrobit dehydratací příslušné 17-hydroxysloučeniny níže uvedeného obecného vzorce XI, ve kterém R₃ značí atom vodíku, takže veškeré shora uvedené způsoby 1 až 7 lze provést za použití 9,11-nenasycené sloučeniny obecného vzorce VIII (viz níže), ve kterém R₃ značí atom vodíku nebo methyl, jako výchozí látky. Na schématu 1 jsou uvedeny reakce vhodné pro výrobu sloučenin obecného vzorce VIII za použití známé výchozí sloučeniny obecného vzorce I.

Schéma 1



V dalším je blíže popsán vhodný způsob provádění jednotlivých reakčních stupňů znázorněných na schématu 1. Známá výchozí látka, 11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-21-acetát (I), nebo jeho známý 16 α - nebo 16 β -analog, se nejprve převede na 3-ketal (II). Jako ketalizačního činidla se výhodně použije ethylenglykolu v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové nebo hydrochloridu pyridinu. Tvorba ketalu jest doprovázena posunem dvojné vazby z polohy 4,5 do polohy 5,6.

Epoxidací 5(6)-dvojně vazby sloučeniny II perkyselinou (kyselinou perbenzoovou, kyselinou monoperoftalovou nebo jiným známým epoxidačním činidlem) se získá příslušný 5 α ,6 β -epoxid (III). Při uvedené epoxidaci vznikne směs α - a β -epoxidu, kterou lze rozdělit krystalizací. Pro další reakční stupeň se použije α -epoxidu III; v tomto stupni se 11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 α ,6 α -oxido-pregnan-20-on-21-acetát (III) nechá reagovat s kyselinou fluorovodíkovou, přičemž se epoxidový kruh otevře za vzni-

ku odpovídající 6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetátu (IV).

Následuje pufovaná bromace sloučeniny IV která se zastaví na 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetátu (V).

Adicí methansulfonylchloridu na sloučeninu V vznikne 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesy-lát-21-acetát (VI).

Působením acetanhydridu a kyseliny chloristé na mesylát VI se získá 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesy-lát-5,17,21-triacetát (VII), který se bromací v kyselině octové v přítomnosti octanu draselného nebo sodného jako base převede na 2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-11-mesy-lát-17,21-diacetát (VII bis).

Působením některých halogenidů kovů, zvláště chloridu a bromidu lithného v dimethylformamidu za zahřívání se sloučenina VII dehydrobromuje na odpovídající trien VIII, 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-dia-

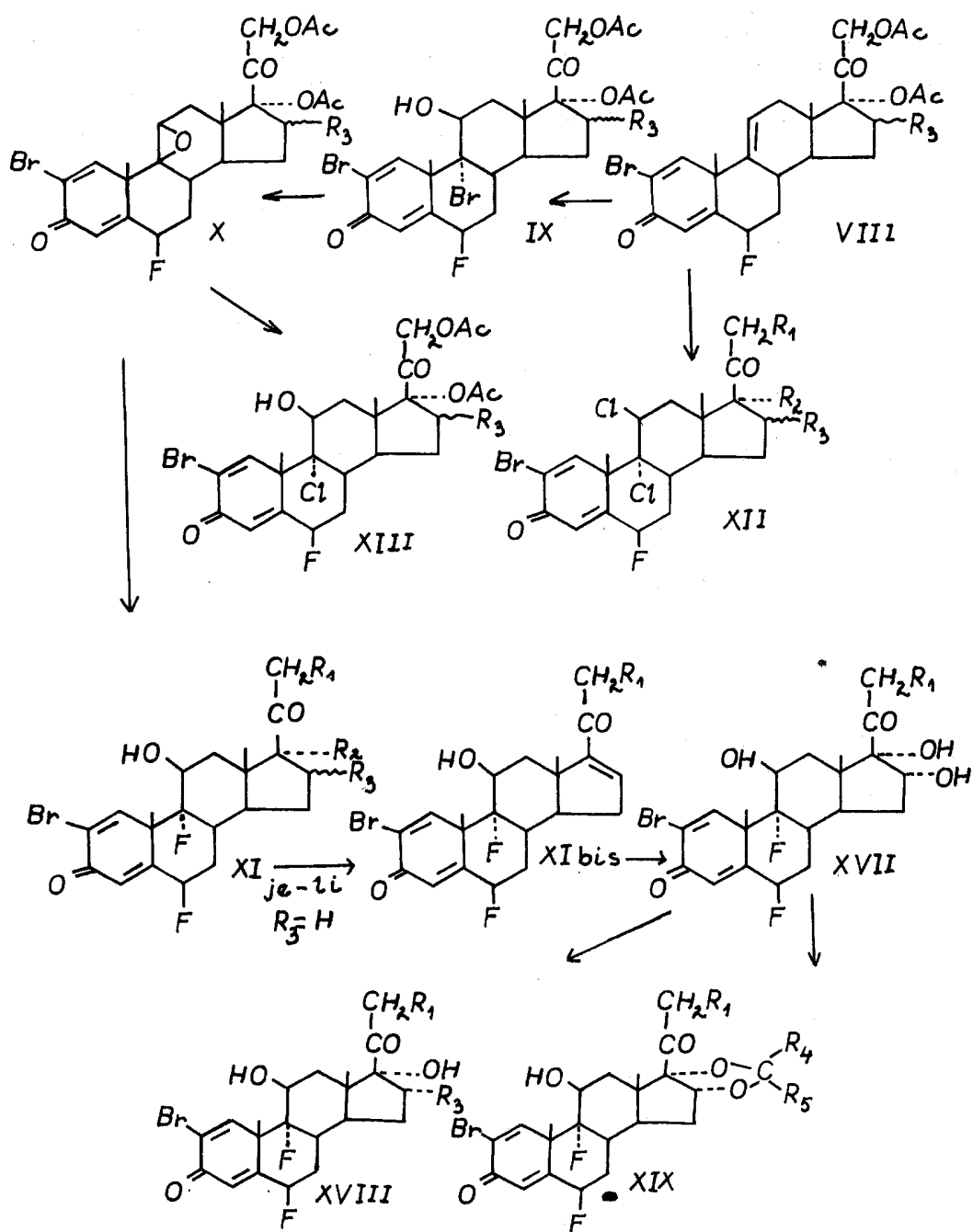
tát. Místo dimethylformamidu se může použít jiných rozpouštědel amidické povahy, například dimethylacetamidu nebo N-formylpiperidinu. Modifikovaný způsob spočívá v použití přebytečného uhličitanu lithného v dimethylformamidu.

Zvláště důležitým stupněm v uvedeném reakčním schématu je příprava sloučeniny vzorce V. Příslušné 2 α -sloučeniny se podle vynálezu připraví bromací sloučenin obecného vzorce IV, jakož i bromací odpovídajících 11 a/nebo 17-esterů a/nebo 21-hydroxyderivátů. Zdá se, že se zavedením bromu do 2 α -polohy v tomto stupni fixuje 6 β -fluorskupina, takže je během následujících reakcí na molekule steroidu stálá.

Sloučeniny obecného vzorce V, a rovněž 11 a/nebo 17-estery a/nebo 21-hydroxyderiváty jsou nové sloučeniny; novými sloučeninami jsou rovněž všechny sloučeniny obecných vzorců II až VIII včetně.

Vhodné způsoby provádění shora uvedených postupů 1 až 7 podle vynálezu jsou znázorněny v reakčním schématu 2.

Schéma 2



Reakcí sloučeniny VIII s kyselinou bromnou se připraví příslušná 9 α -bromsloučenina IX. Nechá-li se tato 9 α -bromsloučenina reagovat s uhlíčitánem draselným v acetonu, vznikne 9 β ,11 β -oxidosloučenina X. Reakcí posléze uvedené sloučeniny s kyselinou fluorovodíkovou se získá 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XI, R₁=R₂=OCOCH₃), který se hydrolysou převede na odpovídající volný alkohol XIa (XI, R₁=R₂=OH). Podobným způsobem, reakcí sloučeniny X s kyselinou chlorovodíkovou, se připraví 11-hydroxy-9 α -chloranalog. Uvedená reakce s kyselinou chlorovodíkovou je zvláště vhodná, značí-li R₃ methyl.

Stabilní konfigurace atomu fluoru v poloze 6 β sloučeniny XI (R₁=R₂=OCOCH₃) vyplývá z následujících pozorování.

Při pokusech o isomerisaci 2-brom-6 β ,9 α -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI, R₁=R₂=OCOCH₃) bezvodým chlorovodíkem v chloroformu při 0 °C po dobu 2 hodin se neměnila křivka optické rotační disperse surového produktu. Po překrystalisování tohoto produktu se získala čistá látka, která byla ve všech ohledech identická s výchozím vzorkem XI (R₁=R₂=OCOCH₃).

Reakcí sloučeniny X s kyselinou chlorovodíkovou se získá 2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XIII).

Nechá-li se trien VIII reagovat s N-chlor-sukcinimidem, získá se 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu-17,21-diacetát (XII, R₁=R₂=OCOCH₃), který hydrolysou poskytne příslušný volný alkohol XIIa (XII, R₁=R₂=OH).

Podobně reakcí trienu VIII s N-bromsukcinimidem vznikne odpovídající 9 α ,11 β -dibromsloučenina XII, zvláště když R₃ představuje methyl.

Nechá-li se sloučenina XI (ve které R₁=R₂=OCOCH₃ a R₃=H) reagovat s octanem draselným v horkém dimethylformamidu, získá se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,21-dihydroxy-pregna-1,4,16-trien-21-acetát (XI, bis, R₁=OCOCH₃). Oxidací sloučeniny XI bis (R₁=OCOCH₃) manganistanem draselným vznikne 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XVII, R₁=OCOCH₃), který hydrolysou poskytne odpovídající volný alkohol XVIIa (XVII, R₁=OH).

Esterifikace hydroxylové funkce v poloze 21 se účelně provádí anhydridem nižší mastné kyseliny, například acetanhydridem, nebo výhodně chloridem nižší alifatické kyseliny, například acetylchloridem, v přítomnosti pyridinu, který současně slouží jako rozpouštědlo; 17 α -Estery s připraví reakcí odpovídajících 17 α ,21-diolů s nižšími alifatickými orthoestery v přítomnosti kyselého katalyzátoru a následující kyselou hydrolysou vzniklé-

ho 17 α ,21-orthoesteru (směs dvou epimerních orthoesterů).

Esterifikací hydroxylové funkce v poloze 21 lze rovněž provést přesterifikací příslušných 17 α -esterů.

Reakcí 17 α ,21-diolů s 2,2-dimethoxypropánem v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové se získají 17,21-acetonidy.

Reakcí sloučeniny XVII s acetonem a kyselinou perchloroctovou vznikají 16,17-acetonidy XIX.

Esterifikace hydroxylové skupiny v poloze 16 sloučeniny XVII se provádí anhydridem nižší mastné kyseliny v přítomnosti pyridinu, který slouží současně jako rozpouštědlo.

Níže se uvádí zvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu a pro přehlednost na tomto místě a v příkladech provedení za každou sloučeninou číslo, které odpovídá číslu obecného vzorce ve schématech 1 a 2. Vzhledem k velkému počtu popisných údajů potřebných pro sloučeniny obecného vzorce XI se používá dvou systémů nomenklatury. Sloučeniny, ve kterých R₃ značí atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu jsou číslovány shodně s číslováním vzorců uvedených ve schématech 1 a 2. Sloučeniny, ve kterých R₃ značí α - nebo β -methyl mají odlišný způsob číslování, ve kterém číslo 10 odpovídá obecnému vzorci IX, číslo 11 odpovídá vzorci X a číslo 12 vzorcům XI, XII a XIII.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu:

- 2,9-dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (IX),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XI),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-acetonid (XIb),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XIc),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionát (XId),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerát (XIe),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalát (XI f),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihyd-

- roxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-terc.butylacetát (XIg),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-enanthát (XIh),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-benzoát (XII),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát (XII),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát-21-acetát (XIIm),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (XIIn),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát-21-valerát (XIO),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionát (XIp),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-benzoát (XIq),
- 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XIII)
- 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIIa),
- 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (XIIb),
- 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XIIc),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XVII),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XVIIa),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,21-diacetát (XVIII),
- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid-21-acetát (XIX)

- 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid (XIXa),
- 2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XIII),
- 16 α -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10a),
- 16 β -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10b),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12a),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12b),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12c),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12d),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,16 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12e),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12f),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12g),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12i),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12j),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (12k),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (12l),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionát (12m),

- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-propionát (12n),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -di-
chlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-acetát (12o),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -di-
chlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-acetát (12p),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-valerát (12q),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-acetát (12r),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-valerát (12s),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-acetát (12t),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -di-
chlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-acetát (12u),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -di-
chlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-acetát (12v),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17,21-acetonid (12w),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17,21-acetonid (12z),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-valerát (12aa),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-valerát (12ab),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-pivalát (12ac),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-pivalát (12ad),
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-benzoát (12ae),
- 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-21-benzoát (12af),

- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-propionát (12ag) a
- 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-
-dien-3,20-dion-17-benzoát (12ah).

Pro lokální aplikaci jsou zvláště vhodné sloučeniny obecných vzorců XI a XI_d, XI_e, XI_f, XI_i, XI_m, XI_p a XI_q a sloučeniny 12k, 12i a 12o. Pro systemickou aplikaci, a rovněž pro systemickou i lokální aplikaci, se zvláště hodí sloučeniny obecných vzorců XI_a, XI_c, XI_e, XIX, 12g a 12k; pro systemickou aplikaci je rovněž velmi vhodná sloučenina obecného vzorce XI_n. Obzvláště výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce XI a XI_a.

Způsob podle vynálezu jest blíže objasněn v dále uvedených příkladech provedení. V příkladech uváděná obchodní označení značí produkty tohoto složení:

CELITE je produkt na bázi rozsivkové zeminy (křemeliny),

FLORISIL je výrobek na bázi křemičitanů hořečnatých (100 : 200 ok),

POLYSORBÁT 60 je polyoxyethylen-20-sorbitan-monostearát,

POLYSORBÁT 80 a TWEEN 80 značí polyoxyethylen-20-sorbitan-monooleát,

CARBOPOL 934 značí ve vodě rozpustnou pryskyřici tvořenou karboxyvinyloly polymery, se střední číselnou molekulovou hmotností 2 až 3 · 10⁶,

EMULGIN C-700 je cetostearylalkohol kondenzovaný s 10 ml ethylenoxidu.

Příklad 1

Směs 8 g 11 α ,17 α ,21-trihydroxy-preg-4-en-3,20-dion-21-acetátu (I), 200 ml benzenu, 80 mililitrů ethylenglykolu a 4,8 g hydrochloridu pyridinu se zahřívá za míchání 8 hodin k varu za oddestilování a oddělování vznikající vody v odlučovači. Po skončení reakce se přidá 200 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a směs se zahustí až se začnou objevovat krystalky a pak se nalije do studené vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou do neutrální reakce a vysuší. Po překrystalisování produktu ze směsi chloroformu s ethyletherem se získá 6 g 11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylenedioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetátu (II).

IČ (KBr) [infračervené spektrum v KBr tabletě]:

3565, 3540, 3450 (široký),
1755, 1730, 1220 cm⁻¹.

Analysa: pro $C_{25}H_{36}O_7$

vypočteno:

66,94 % C, 8,09 % H,

nalezeno:

67,07 % C, 8,15 % H.

Příklad 2

K roztoku 6 g $11\alpha,17\alpha,21$ -trihydroxy-3,3-ethylendioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetátu (II) v chloroformu (200 ml) se při teplotě -30°C , během 1,5 hodiny, přikape roztok kyseliny monoperftalové (8 g) v etheru (60 mililitrů). Reakční směs se udržuje 3 hodiny na teplotě -30°C a pak se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného do ztráty kyselé reakce. Organický podíl se pak promyje vodou, vysuší a rozpouští se oddestilují. Odparek poskytne po překrytalisování z methanolu 4,5 g $11\alpha,17\alpha,21$ -trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha,6\alpha$ -oxido-pregnan-20-on-21-acetátu (III).

IČ (KBr):

3585, 3540, 3485 (široký),
1760, 1732, 1230 cm^{-1} .

Analysa: pro $C_{25}H_{36}O_8$:

vypočteno:

64,63 % C, 7,81 % H,

nalezeno:

64,78 % C, 7,82 % H.

Příklad 3

4,5 g $11\alpha,17\alpha,21$ -trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 $\alpha,6\alpha$ -oxido-pregnan-20-on-21-acetátu (III) se za míchání a za chlazení na -65°C , během asi 1,5 hodiny, přidá ke 45 ml 70% vodné kyseliny fluorovodíkové. Po přidání látky se roztok míchá 0,5 hodiny při -60°C a pak se nalije do vody (650 ml). Vyloučená látka se rozpustí v ethylacetátu (400 ml), roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného do ztráty kyselé reakce, pak se promyje vodou do neutrální reakce a vysuší síranem sodným. Po oddestilování rozpouští se získá surový produkt o t. t. 198 až 201°C .

Po jedné krystalisaci ze směsi acetonu s petroletherem se získají 3 g 6β -fluor-5 $\alpha,11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetátu (IV) o t. t. 205 až 207°C .

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +36^\circ$ ($c=1,0$, dioxan),

UF (ultrafialové spektrum):

λ_{max} (methanol) = 290 nm (ϵ 104),

IČ (KBr):

3640, 3440 (široký),
1745, 1730, 1705, 1230 cm^{-1} .

Analysa: pro $C_{23}H_{33}FO_7$

vypočteno:

62,71 % C, 7,55 % H, 4,31 % F,

nalezeno:

62,83 % C, 7,52 % H, 4,45 % F.

Po přečištění surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu (FLORISIL), při poměru produktu k silikagelu 1:50, za použití směsi chloroformu s methanolem (99:1) jako elučního činidla, se získá 6β -fluor-5 $\alpha,11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetát (IV) o t. t. 223 až 224°C .

UF:

λ_{max} (methanol) = 290 nm (ϵ 97),

optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

Příklad 4

K roztoku 2 g octanu sodného a 10 g 6β -fluor-5 $\alpha,11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetátu (IV) ve 100 ml dioxanu se za míchání, při teplotě 25 až 30°C , během 2 až 3 minut, přikape roztok 4 g bromu v 50 mililitrech dioxanu. Po přidání veškerého bromu se reakční směs nalije do 1500 ml chladného 5% vodného roztoku chloridu sodného.

Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se vyloučený bílý krystalický produkt odfiltruje, promyje vodou a vysuší (8,5 g).

Po překrytalisování ze směsi acetonu, methanolu a chloroformu (1:10:20) se získá asi 6 g 2α -brom- 6β -fluor-5 $\alpha,11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetátu (V) o teplotě tání 139 až 140°C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +49^\circ$ ($c=1,0$, dioxan),

UF:

λ_{max} (methanol) = 288 nm (ϵ 124),

Analysa: pro $C_{23}H_{32}BrFO_7$

vypočteno:

53,18 % C, 6,20 % H, 15,38 % Br,
3,65 % F,

nalezeno:

52,93 % C, 6,36 % H, 15,59 % Br,
3,44 % F.

Příklad 5

K roztoku 10 g 2α -brom- 6β -fluor-5 $\alpha,11\alpha,17\alpha,21$ -tetrahydroxypregnan-3,20-dion-21-acetátu (V) v 50 ml pyridinu se za míchání, při teplotě -5°C , během asi 15 minut přikape 8 g methansulfonylchloridu. Po přikapá-

ní chloridu se reakční směs míchá 1,5 hodiny při teplotě asi 0 °C a pak se nalije do směsi 400 ml studené vody a 200 ml dichlorethanu. Směs se okyslí 4 N kyselinou sírovou na pH 3,5 a míchá se 1 hodinu. Produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší; získá se 9 g 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetátu (VI).

Po překrystalisování z benzenu se získá bezbarvá látka o teplotě tání 122 až 123 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = +47^\circ (c=1,0, \text{dioxan}),$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 288 \text{ nm } (\epsilon 119),$$

IČ (KBr):

3560, 3520 (široký),
1730 (široký),
1330, 1230, 1170 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrFO}_9\text{S}$

vypočteno:

48,24 % C, 5,73 % H, 13,37 % Br,
3,17 % F, 5,36 % S,

nalezeno:

48,44 % C, 5,60 % H, 13,52 % Br,
3,06 % F, 5,45 % S.

Příklad 6

10 g 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetátu (VI) se vnese do roztoku 75 ml acetanhydridu a 0,5 ml 70% kyseliny chloristé ve 450 ml ethylacetátu. Reakční směs se zahřívá 0,5 hodiny na 30 °C a pak se vytřepe několikrát 5% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Ethylacetátový podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouští se oddestiluje za sníženého tlaku. Po překrystalisování odparku z methanolu se získá 9 g 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,21-triacetátu (VII) o teplotě tání 131 až 132 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = -11,7^\circ (c=1,0, \text{chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 285 \text{ nm } (\epsilon 104),$$

IČ (KBr):

1740 (široký),
1370, 1230 (široký),
1170 cm^{-1} .

NMR spektrum (CDCl_3 — TMS),

Hz při 60 MHz:

355, 307 (dublet tripletů, 1, C-6 H),

304—290 (m, 2, C-2H a C-11 H),
300, 284, 278, 262 (dublet dubletů, 2, —CH₂OAc),
224, 210 (d, 1, C-4 H α),
184 (s, 3, OSO₂CH₃),
124 (s, 6, 2 OAc),
120 (s, 3, OAc),
94, 90 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
48 (s, 3, 18 CH₃).

Analýsa: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BrFO}_{11}\text{S}$

vypočteno:

49,34 % C, 5,62 % H, 11,72 % Br,
2,79 % F, 4,70 % S,

nalezeno:

49,13 % C, 5,43 % H, 12,03 % Br,
2,65 % F, 4,57 % S.

Příklad 7

6,8 g 2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,21-triacetátu (VII) se na vodní lázni při 90 °C rozpustí ve 330 ml bezvodé kyseliny octové. K roztoku se při 90 °C přidá roztok octanu sodného (15,3 g, vysušený při 110 stupních Celsia) v kyselině octové (60 ml) a a poté se najednou přilije roztok 1,75 g bromu v kyselině octové (25 ml). Reakční směs se zahřívá na 90 °C až do odbarvení (celkem asi 3 minuty), pak se pokud možno rychle ochladí na teplotu místnosti a nalije do studené vody. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje důkladně vodou a vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se asi 6,5 g 2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-di-acetátu (VII bis), který po překrystalisování z methanolu tvoří bezbarvou látku o teplotě tání 140 až 142 °C (za rozkladu).

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 242 \text{ až } 243 \text{ nm } (\epsilon 10\,000).$$

IČ (KBr):

1745, 1730, 1697, 1625, 1340, 1230, 1170 cm^{-1} .

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = -18^\circ (c=1,0, \text{chloroform}).$$

NMR (CDCl_3 — TMS),

Hz při 60 MHz: 362, 358 (d, 1, C-4 H),
328, 278 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
320—290 (m, 1, C-11 H),
302, 286, 280, 264 (dublet dubletů, 2, —CH₂OAc),
228, 212, 204, 188 (dublet dubletů, 2, C-1 H α a H β),
190 (s, 3, —OSO₂CH₃),
130 (s, 3, OAc),
128 (s, 3, OAc),
108, 104 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
52 (s, 3, 18 CH₃).

Analysa: pro $C_{26}H_{33}Br_2FO_9S$

vypočteno:

44,58 % C, 4,75 % H, 22,82 % Br,
2,71 % F, 4,58 % S,

nalezeno:

44,63 % C, 4,81 % H, 22,69 % Br,
2,84 % F, 4,38 % S.

Příklad 8

7 g 2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-diacetátu (VII bis) se za míchání, při teplotě 100 °C, najednou přidá do směsi 70 ml dimethylformamidu, 14 g uhličitanu lithného a 7 g bromidu lithného. Reakční směs se zahřívá 0,5 hodiny v atmosféře dusíku na teplotu 130 °C, pak se ochladí a nalije do studené vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší.

Po překrystalisování surového produktu z acetonu se získá 4,8 g 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (VIII) o teplotě tání 270 až 271 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -88,5^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 až 247 nm (ϵ 12 750),

IČ (KBr):

1740 (široký),
1765, 1645, 1600, 1230 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 — TMS),

Hz při 60 MHz : 452 (S, 1, C-1 H),
376, 372 (d, 1, C-4 H),
342—332 (m, 1, C-11 H),
334, 286 (doublet tripletů, 1, C-6 H),
302, 284, 280, 262 (doublet doubletů, 2, CH_2OAc),
130 (S, 3, OAc),
123 (S, 3, OAc),
94, 92 (d, 3, 19 CH_3 rozštěpený 6 β F),
45 (S, 3, 18 CH_3).

Analysa: pro $C_{25}H_{28}BrFO_6$

vypočteno:

57,37 % C, 5,39 % H, 15,27 % Br,
3,63 % F,

nalezeno:

57,53 % C, 5,61 % H, 15,03 % Br,
3,71 % F.

Příklad 9

K suspensi 10 g 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (VIII) ve směsi 200 ml tetrahydrofuranu s 1 g 70% kyseliny chlorisťé a 10 ml vody se při teplotě místnosti, za

míchání, během 0,5 hodiny a ve tmě přidá 7,1 g 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu. Během přidávání dibromhydantoinu suspenze postupně řídne a po 45 minutách je veškerá výchozí látka v roztoku. Reakční směs se míchá další 2 hodiny, pak se přidá za míchání 10% vodný roztok siřičitanu sodného (až do ztráty pozitivní reakce na jodškrobový papírek) a roztok se nalije do 1000 ml studené vody. Vyloučený produkt IX se odfiltruje a ještě vlhký se použije do další reakce.

Analyticky čistý 2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (IX) se získá překrystalisováním surového produktu ze směsi acetonu s hexanem. Po vysušení ve vakuu při teplotě místnosti má teplotu tání 208 až 210 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -18,2^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 248 nm (ϵ 10 250).

IČ (KBr):

3520, 1755, 1740, 1710, 1675, 1640, 1605,
1230 cm^{-1} .

Analysa: pro $C_{25}H_{28}Br_2FO_7$

vypočteno:

48,41 % C, 4,71 % H, 25,76 % Br,
3,06 % F,

nalezeno:

48,74 % C, 4,65 % H, 25,60 % Br,
3,31 % F.

Příklad 10

K roztoku vlhkého 2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (IX) (získaného způsobem podle příkladu 9 z 10 g produktu VIII) ve 200 ml acetonu se při 20 °C, za míchání, během 20 minut, přidá 40 ml 14% vodného roztoku uhličitanu draselného a směs se míchá 4 hodiny.

Reakční směs se zředí za míchání ledovou vodou, přičemž se rychle vyloučí 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (X), který se odfiltruje, promyje vodou a vysuší; teplota tání 241 až 242 °C. Po překrystalisování ze směsi benzenu s cyklohexanem stoupne teplota tání na 248 až 249 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -88,4^\circ$ ($c=0,5$, chloroform).

IČ (KBr):

1755, 1740 (široký),
1670, 1640, 1600, 1230 (široký) cm^{-1} .

Analýza: pro $C_{25}H_{28}BrFO_7$

vypočteno:

55,67 % C, 5,23 % H, 14,81 % Br,
3,52 % F,

nalezeno:

55,80 % C, 5,15 % H, 14,72 % Br,
3,45 % F.

Příklad 11

Do polyethylenové lahve, opatřené elektromagnetickým míchadlem, se vnese 100 ml 70% vodné kyseliny fluorovodíkové, kyselina se ochladí na -10°C , a za míchání, během 15 minut se do ní vnese 10 g 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dion-17,21-diacetátu (X). Po 0,5 hodině se reakční směs vysráží nalitím do směsi vody s amoniakem. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje vodou a vysuší do konstantní hmotnosti; získá se asi 9,5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI, $R_1=R_2=OCOCH_3$). Po překrystalisování z benzenu se získá 7 g čisté látky, která je při hodnocení chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (v soustavě chloroform-aceton-cyklohexan 6:3:2) jednotná. Teplota tání 290 až 292°C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -36^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon 12\,500$).

IČ (KBr):

3520, 1758, 1733, 1705, 1680, 1650, 1610,
 1235 cm^{-1} .

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 471 (S, 1, C-1 H),
393, 389 (d, 1, C-4 H),
350, 300 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
341, 335 (d, 1, C-11 OH),
289 (S, 2, CH₂OAc),
270 až 240 (m, 1, C-11 H),
127 (S, 3, OAc),
122 (S, 3, OAc),
99, 96 (d, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
56 (S, 3, 18 CH₃).

Hmotové spektrum (70 e. v., teplota zdroje iontů 210°C , přímé zavedení vzorku):

ionty při m/e

558/560 (M^+ , $C_{25}H_{28}BrF_2O_7$),
540/542, 538/540, 518/520, 498/500, 483/485,
478/480, 458/460, 397/399, 377/379, 359/361,
357/359, 339/341, 317/319, 315/317, 299/301,
278, 217/219, 212/214, 199/201, 165, 147, 139,
121, 109, 91, 79, 73 (základní linie), 69, 60, 55.

Analýza: pro $C_{25}H_{28}BrF_2O_7$

vypočteno:

53,67 % C, 5,22 % H, 14,28 % Br,
6,79 % F,

nalezeno:

53,27 % C, 5,22 % H, 14,32 % Br,
6,80 % F.

Příklad 12

Suspense 10 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI, $R_1=R_2=OCOCH_3$) ve 200 ml methanolickeho roztoku hydroxidu draselneho se miche 3 hodiny pri 0°C v atmosfere dusiku. K reakcni smesi se pak pridá studená voda, methanol se oddestiluje ve vakuu, zahuštený roztok se okyseli kyselinou octovou a vyloučená látka se odfiltruje. Získá se 7 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa) (XI, $R_1=R_2=OH$) s teplotou tání 223 až 227 stupňů Celsia (za rozkladu). Po překrystalisování z dichlorethanu stoupne teplota tání na 228 až 230°C .

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -5,6^\circ$ ($c=1,0$, dioxan).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon 11\,700$).

IČ (KBr):

3430 (široký),
1715, 1670, 1645, 1600 cm^{-1} .

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 470 (S, 1, C-1 H),
392, 388 (d, 1, C-4 H),
348, 298 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
327, 322 (d, 1, C-11 OH),
316 (S, 1, C-17 OH),
280, 276, 270, 266, 261, 257, 250, 246 (oktuplet který přejde na kvartet po deutoriové výměně, 2, COCH₂OH),
99, 96 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
48 (S, 3, 18 CH₃).

Hmotové spektrum (70 e. v., teplota zdroje iontů 210°C , přímé zavedení vzorku):

ionty při m/e

447/448 (M^+ , $C_{21}H_{25}BrF_2O_5$),
456/458, 444/446, 427/429, 414/416, 394/396,
379/381, 359/361, 317/319, 315/317, 219/221,
217/219 (základní linie), 212/214, 199/201,
139, 109, 95, 67, 55.

Analýza pro $C_{21}H_{25}BrF_2O_5$

vypočteno:

53,06 % C, 5,30 % H, 16,81 % Br,
7,99 % F,

nalezeno:

53,15 % C, 5,30 % H, 16,73 % Br,
8,05 F.

Příklad 13

K roztoku 10 g 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (VIII) a 40 g chloridu lithného ve 200 ml ledové kyseliny octové se při 20 °C, za míchání přidá 5 g N-chlorsukcinimidu. Poté se ke směsi během asi 10 minut při 20 °C, za míchání přikape 10 ml 12% roztoku chlorovodíku v tetrahydrofuranu, reakční směs se míchá 3,5 hodiny a pak se nalije do studené vody. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší; získá se 6 g čistého 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XII, R₁=R₂=OCOCH₃) o teplotě tání 244 až 246 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = -2,5^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}),$$

IČ (KBr):

$$1753, 1740, 1672, 1645, 1602, 1230 \text{ cm}^{-1},$$

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

$$\begin{aligned} &\text{Hz při 60 MHz: } 465 \text{ (S, 1, C-1 H)}, \\ &394, 390 \text{ (d, 1, C-4 H)}, \\ &350, 300 \text{ (dublet tripletů, 1, C-6 H)}, \\ &320-305 \text{ (m, 1, C-11 H)}, \\ &289 \text{ (S, 2 CH}_2\text{OAc)}, \\ &127 \text{ (S, 3, OAc)}, \\ &110, 106 \text{ (d, 3, 19 CH}_3 \text{ rozštěpený 6}\beta\text{F)}, \\ &61 \text{ (S, 3, 18 CH}_3\text{)}. \end{aligned}$$

Analýsa: pro C₂₅H₂₈BrCl₂FO₆

vypočteno:

$$\begin{aligned} &50,27 \% \text{ C, } 4,72 \% \text{ H, } 3,18 \% \text{ F,} \\ &11,87 \% \text{ Cl, } 13,38 \% \text{ Br,} \end{aligned}$$

nalezeno:

$$\begin{aligned} &50,55 \% \text{ C, } 4,81 \% \text{ H, } 3,25 \% \text{ F,} \\ &12,05 \% \text{ Cl, } 13,67 \% \text{ Br.} \end{aligned}$$

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 245 \text{ až } 246 \text{ nm } (\epsilon 12\,280).$$

Příklad 14

Způsobem popsaným v příkladu 12 se 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XII, R₁=R₂=OCOCH₃) převede na 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion XIIa (XII, R₁=R₂=OH) s teplotou tání 185 až 187 °C (za rozkladu).

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 245 \text{ nm } (\epsilon 12\,000),$$

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = +34^\circ \quad (c=0,7, \text{chloroform}).$$

IČ (KBr):

$$\begin{aligned} &3450 \text{ (široký)}, \\ &1715, 1675, 1645, 1605 \text{ cm}^{-1}. \end{aligned}$$

Analýsa pro C₂₁H₂₄BrCl₂FO₄

vypočteno:

$$\begin{aligned} &49,43 \% \text{ C, } 4,74 \% \text{ H, } 3,72 \% \text{ F,} \\ &13,90 \% \text{ Cl, } 15,66 \% \text{ Br,} \end{aligned}$$

nalezeno:

$$\begin{aligned} &49,78 \% \text{ C, } 4,76 \% \text{ H, } 3,70 \% \text{ F,} \\ &14,07 \% \text{ Cl, } 15,75 \% \text{ Br.} \end{aligned}$$

Příklad 15

Směs 7 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI, R₁=R₂=OCOCH₃), 70 ml dimethylformamidu a 3,5 g bezvodého octanu draselného se zahřívá 0,5 hodiny na 120 stupňů Celsia v atmosféře dusíku. Reakční směs se pak ochladí, nalije do studené vody a vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Po překrystalisování surové látky ze směsi acetonu s hexanem se získá 5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,21-dihydroxy-pregna-1,4,16-trien-3,20-dion-21-acetátu (XI bis) (R₁=R₂=OCOCH₃) s teplotou tání 257 až 258 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D = +24^\circ \quad (C=1,0, \text{chloroform}),$$

IČ (KBr):

$$3520, 1730, 1680, 1640, 1600, 1588, 1220 \text{ cm}^{-1}.$$

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 242 \text{ až } 243 \text{ nm } (\epsilon 21\,500).$$

Analýsa: pro C₂₃H₂₅BrF₂O₅

vypočteno:

$$\begin{aligned} &55,32 \% \text{ C, } 5,04 \% \text{ H, } 16,00 \% \text{ Br,} \\ &7,61 \% \text{ F,} \end{aligned}$$

nalezeno:

$$\begin{aligned} &55,21 \% \text{ C, } 4,89 \% \text{ H, } 16,25 \% \text{ Br,} \\ &7,49 \% \text{ F.} \end{aligned}$$

Příklad 16

K roztoku g g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,21-dihydroxy-pregna-1,4,16-trien-3,20-dion-21-acetátu (VI bis, R₁=OCOCH₃) ve směsi acetonu (150 ml) s kyselinou mravenčí (1,7 ml) se při teplotě −5 °C najednou přidá roztok manganistanu draselného (3,5 g) ve směsi acetonu (75 ml) s vodou (25 ml). Reakční směs se míchá 5 minut při −5 °C a pak se k ní přidá 10% roztok siřičitanu sodného. Směs se zfiltruje přes rozsivkovou hlinku (Celit), světle žlutý filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zahustěný roztok se nalije do studené vody.

Vyloučená látka poskytne po odfiltrování a překrystalizování ze směsi acetonu s hexanem 4,5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α -17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20,

-dion-21-acetátu (XVII, $R_1 = \text{OCOCH}_3$) s teplotou tání 225 až 227 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -16^\circ$ ($c = 1,0$, dioxan),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245–246 nm (ϵ 12 000),

IČ (KBr):

3440 (široký), 1745, 1732, 1672, 1645, 1605, 1230 cm^{-1} ,

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 472 (S, 1, C—H),
392, 388 (d, 1, C-4 H),
348, 298 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
337, 332 (d, 1, C-11 OH),
328, 323 (d, 1, C-16 OH),
312, 296, 292, 276 (dublet dubletů, 2, CH₂OAc),
290 (S, 1 C-17 OH),
290–280 (m, 1, C-16 H),
265–240 (m, 1, C-11 H),
126 (S, 3, OAc),
98, 95 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
52 (S, 3, 18 CH₃).

Analýza: pro C₂₃H₂₇BrF₂O₇

vypočteno:

51,79 % C, 5,10 % H, 7,12 % F,
14,98 % Br,

nalezeno:

52,05 % C, 5,02 % H, 7,25 % F,
16,18 % Br.

Příklad 17

Způsobem popsaným v příkladu 12 se 2-brom-6- β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XVII, $R_1 = \text{OCOCH}_3$) převede na 2-brom-6- β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XVIIa) (XVII, $R_1 = \text{OH}$) s teplotou tání 208 až 210 °C (za rozkladu).

IČ (KBr):

3460 (široký), 1715, 1670, 1645, 1605 cm^{-1} .

Analýza: pro C₂₁H₂₅BrF₂O₆

vypočteno:

51,33 % C, 5,13 % H, 16,26 % Br,
7,37 % F,

nalezeno:

51,51 % C, 5,10 % H, 16,15 % Br,
7,81 % F.

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -30^\circ$ ($C = 1,0$, dioxan),

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 až 247 nm (ϵ 11 400).

Příklad 18

K roztoku 5 g 2-brom-6 β , 9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa) (XI, $R_1 = R_2 = \text{OH}$) v 10 ml dimethylformamidu se přidá 37 ml 2,2-dimethoxypropanu a 0,025 g kyseliny p-toluen-sulfonové a směs se zahřívá 6 hodin na 115 stupňů Celsia.

Reakční směs se ochladí, nalije do směsi 10% vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného a chloroformu, chloroformový podíl se oddělí, promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Po překrystalisování odparů z acetonu se získá 4 g 2-brom-6 β , 9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-acetonidu (XIb) s teplotou tání 230 až 231 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -1^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 12 100),

IČ (KBr):

3440 (široký), 1720, 1670, 1645, 1600 cm^{-1} .

Analýza: pro C₂₄H₂₉BrF₂O₅

vypočteno:

55,93 % C, 5,67 % H, 15,50 % Br,
7,37 % F,

nalezeno:

56,07 % C, 5,72 % H, 15,37 % Br,
7,50 % F.

Příklad 19

K suspensi 10 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetátu (XVII, $R_1 = \text{OCOCH}_3$) ve 400 ml acetonu se při teplotě 15 °C, za míchání, přidá 2,5 ml 70% kyseliny chloristé. Směs se míchá 50 minut při 15 °C, pak se přidá 5 g kyselého uhličitanu sodného a po 10 minutách míchání se suspence odfiltruje. Z acetonového roztoku se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku při 60 °C a odparek se překrystalisuje ze směsi ethylacetátu s petroletherem; získá se 6 g čistého 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát-16,17-acetonidu (XIX, $R_1 = \text{OCOCH}_3$, $R_4 = R_5 = \text{CH}_3$).

IČ (KBr):

3560, 3480, 3430, 1755, 1730, 1670, 1645, 1600, 1225 cm^{-1} .

Analýza: pro C₂₆H₃₁BrF₂O₇

vypočteno:

54,46 % C, 5,45 % H, 13,93 % Br,
6,62 % F,

nalezeno:

54,65 % C, 5,57 % H, 13,85 % Br,
6,47 % F.

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +8^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon=11\,550$).

Příklad 20

Ke směsi 50 ml pyridinu a 10 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetátu (XVII, $R_1=OCOCH_3$) se přikape 5 ml acetanhydridu, směs se nechá stát 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se za intenzivního míchání nalije do 500 ml studené vody. Asi za 0,5 hodiny se vyloučená látka odfiltruje, promyje dobře studenou vodou a vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se 9,5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,21-diacetátu (XVIII, $R_1=R_3=OCOCH_3$), který po překrystalisování ze směsi methanolu s vodou má teplotu tání 238 až 240 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -49,4^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon=11\,900$),

IČ (KBr):

3570, 3500 (široký),
1760, 1735 (široký),
1670, 1645, 1605, 1240 (široký) cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{25}H_{29}BrF_2O_8$

vypočteno:

52,18 % C, 5,08 % H, 13,39 % Br,
6,60 % F,

nalezeno:

52,07 % C, 5,10 % H, 14,07 % Br,
6,70 % F.

Příklad 21

5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa) (XI , $R_1=R_2=OH$) se vnese do směsi 50 ml pyridinu a 25 ml acetanhydridu a roztok se nechá stát 12 hodin při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá ledová voda, produkt se vyextrahuje do chloroformu, chloroformový extrakt se promyje vodou, 2 N kyselinou chlorovodíkovou, 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Odparek poskytne po překrystalisování ze směsi acetonu s hexanem čistý 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XIc)

(XI , $R_1=OCOCH_3$, $R_2=OH$) s teplotou tání 194 až 196 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +12^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon=11\,800$).

IČ ($CHCl_3$):

3620, 3500 (široký),
1745, 1730, 1672, 1645, 1605, 1230 (široký) cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{23}H_{27}BrF_2O_6$

vypočteno:

53,39 % C, 5,26 % H, 15,44 % Br,
7,34 % F,

nalezeno:

53,51 % C, 5,21 % H, 15,70 % Br,
7,28 % F.

Příklad 22

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) (XI , $R_1=R_2=OH$) převede na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionát (XIb) (XI , $R_1=OCOCH_2CH_3$, $R_2=OH$), reakcí s propionanhydridem.

Teplota tání 180 až 183 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c=22^\circ$ ($c=1,0$, chloroform)).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm ($\epsilon=10\,900$).

IČ ($CHCl_3$):

3610, 3500 (široké),
1740, 1728, 1672, 1645, 1605, 1220 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{24}H_{29}BrF_2O_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br,
7,15 % F,

nalezeno:

54,09 % C, 5,60 % H, 14,92 % Br,
7,05 % F.

Příklad 23

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) (XI , $R_1=R_2=OH$) převede reakcí s anhydridem kyseliny valerové na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerát (XIe) (XI , $R_1=OCO(CH_2)_3CH_3$, $R_2=OH$).

Teplota tání 155 až 157 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +27^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm (ϵ 11 600).

IČ (KBr):

3500 (široké),
1740, 1720, 1670, 1640, 1600, 1230 (široké)
 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

55,82 % C, 5,94 % H, 14,28 % Br,
6,79 % F,

nalezeno:

55,70 % C, 5,91 % H, 14,35 % Br,
6,87 % F.

Příklad 24

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) (XI, $R_1 = R_2 = \text{OH}$) převede reakcí s anhydridem kyseliny pivalové na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalát (XI f) (XI, $R_1 = \text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$, $R_2 = \text{OH}$).

Teplota tání 224 až 226 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +22^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 10 900).

IČ (KBr):

3470 (široký),
1740, 1730, 1665, 1640, 1600, 1220 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

55,82 % C, 5,94 % H, 14,28 % Br,
6,79 % F,

nalezeno:

55,75 % C, 5,88 % H, 14,07 % Br,
6,65 % F.

Příklad 25

3 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa) (XI, $R_1 = R_2 = \text{OH}$) se vnesou do směsi 30 ml pyridinu s 1 ml chloridu kyseliny terc.butyl-octové a roztok se nechá stát 16 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou, produkt se vytřepe do chloroformu, chloroformový extrakt se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek poskytně po překrystalisování ze směsi aceto-

nu s hexanem 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-terc.butylacetát (XI g) (XI, $R_1 = \text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R_2 = \text{OH}$).

Teplota tání 198 až 200 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 10 900).

IČ (KBr):

3490 (široký),
1735 (široký),
1670, 1640, 1600, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

56,55 % C, 6,15 % H, 13,93 % Br,
6,62 % F,

nalezeno:

56,71 % C, 6,02 % H, 13,85 % Br,
6,75 % F.

Příklad 26

Způsobem popsaným v příkladu 25 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) (XI, $R_1 = R_2 = \text{OH}$) převede reakcí s chloridem kyseliny enanthové na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-enanthát (XI h) (XI, $R_1 = \text{OCO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$).

Teplota tání 173 až 175 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +28^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 11 500).

IČ (KBr):

3500 (široký),
1735 (široký),
1670, 1640, 1600, 1230 (široký) cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

57,24 % C, 6,35 % H, 13,60 % Br,
6,47 % F,

nalezeno:

57,31 % C, 6,30 % H, 13,72 % Br,
6,29 % F.

Příklad 27

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) (XI, $R_1 = R_2 = \text{OH}$) převede reakcí s anhydridem kyseliny benzoové na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,

17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-benzoát (XIi) [XI, R₁=OCOC₆H₅, R₂=OH].

Teplota tání 209 až 210 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = +93^\circ$ (c=1,0, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 233 až 234 nm (ϵ 22 000).

IČ (KBr):

3600, 3420 (široký),
1725, 1710, 1670, 1640, 1600 cm⁻¹.

Analysa: pro C₂₈H₂₉BrF₂O₆

vypočteno:

58,04 % C, 5,04 % H, 13,79 % Br,
6,56 % F,

nalezeno:

58,21 % C, 4,93 % H, 13,68 % Br,
6,39 % F.

Příklad 28

Směs 5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa) [XI, R₁=R₂=OH], 5 ml methylorthoalerátu, 0,020 g kyseliny p-toluensulfonové a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá 4 hodiny v atmosféře dusíku na 115 °C. Reakční směs se zneutralizuje pyridinem, odpaří ve vakuu k suchu a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (poměr produktu k adsorbentu 1 : 30) za použití směsi benzenu s chloroformem v poměru 8 : 2 jako elučního činidla.

Získá se 3,5 g 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-(1'-methoxy)-n-pentylidendioxyderivátu, který se bez dalšího čištění nasuspenduje do směsi 25 ml methanolu se 3 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá na vodní lázni na 40 až 50 °C. Po úplném rozpuštění výchozí látky se roztok zahustí za sníženého tlaku, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získaný surový 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát (XIi) [XI, R₁=OH, R₂=OCO(CH₂)₃CH₃] se překrystalisuje ze směsi acetonu s hexanem; teplota tání 201 až 203 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -74^\circ$ (c=1,0, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 246 nm (ϵ 12 600).

IČ (KBr):

3500 (široký),
1730, 1715, 1670, 1645, 1600 cm⁻¹.

Analysa: pro C₂₆H₃₃BrF₂O₆

vypočteno:

55,82 % C, 5,94 % H, 14,28 % Br,
6,79 % F,

nalezeno:

55,91 % C, 6,07 % H, 14,27 % Br,
6,72 % F.

Příklad 29

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát (XIi) [XI, R₁=OH, R₂=OCO(CH₂)₃CH₃] převede reakcí s acetanhydridem na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát-21-acetát (XIIm) [XI, R₁=OCOCH₃, R₂=OCO(CH₂)₃CH₃]. Produkt se překrystalisuje ze směsi acetonu s hexanem. Získané krystaly přecházejí při 125 °C z nížetající formy II na výšetající formu I s teplotou tání 173 až 175 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -25^\circ$ (c=1,0, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 11 400).

IČ (KBr):

3500 (široký),
1735 (široký),
1672, 1645, 1605, 1230 (široký) cm⁻¹.

Analysa: pro C₂₈H₃₅BrF₂O₇

vypočteno:

55,91 % C, 5,86 % H, 13,28 % Br,
6,32 % F,

nalezeno:

56,03 % C, 5,91 % H, 13,07 % Br,
6,28 % F.

Příklad 30

Způsobem popsaným v příkladu 28 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIa) [XI, R₁=R₂=OH] převede reakcí s ethylorthoacetátem na příslušný 17,21-orthoacetát, který kyselou hydrolysou poskytne 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (XIIn) [XI, R₁=OH, R₂=OCOCH₃]. Produkt se krystalisuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 230 až 232 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D = -75,8^\circ$ (c=1,0, chloroform).

UF:

$\lambda_{\max}$ (methanol) = 245 nm (ϵ 11 700).

IČ (KBr):

3500, 3420, 1730, 1720, 1675, 1640, 1610,
1220 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

53,40 % C, 5,26 % H, 15,44 % Br,
7,34 % F,

nalezeno:

53,52 % C, 5,32 % H, 15,52 % Br,
7,27 % F.

Příklad 31

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (XI_n) (XI, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{OCOCH}_3$) převede reakcí s anhydridem kyseliny valerové na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát-21-valerát (XI_o) (XI, $\text{R}_1=\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{OCOCH}_3$). Produkt se krystalizuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 159 až 160 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D = -37^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 246 až 247 nm (ϵ 11 750).

IČ (KBr):

3660, 3520, 3380, 1730 (široký),
1675, 1640, 1600, 1240 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BrF}_2\text{O}_7$

vypočteno:

55,91 % C, 5,86 % H, 13,28 % Br,
6,32 % F,

nalezeno:

56,07 % C, 5,73 % H, 13,21 % Br,
6,55 % F.

Příklad 32

Způsobem popsaným v příkladu 28 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XI_a) (XI, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$) převede reakcí s ethylorthopropionátem na příslušný 17,21-orthopropionát, který kyselou hydrolysou poskytne 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionát (XI_p) (XI, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$). Produkt se překrystalizuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 215 až 217 °C (za rozkladu).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 12 300).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D = -75^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

IČ (KBr):

3500, 3420, 1730, 1712, 1675, 1640, 1605,
1200 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

54,24 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br,
7,15 % F,

nalezeno:

54,20 % C, 5,52 % H, 14,79 % Br,
6,97 % F.

Příklad 33

Způsobem popsaným v příkladu 28 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XI_a) (XI, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$) převede reakcí s ethylorthobenzoátem na příslušný 17,21-orthobenzoát, který kyselou hydrolysou poskytne 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-benzoát (XI_q) (XI, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{OCOC}_6\text{H}_5$). Produkt se překrystalizuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 241 až 243 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D = -103^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

 λ_{max} (methanol) = 234 až 235 nm (ϵ 23 500).

IČ (KBr):

3520, 3430, 1730, 1700, 1680, 1645, 1610
 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

58,04 % C, 5,04 % H, 13,79 % Br,
6,56 % F,

nalezeno:

58,12 % C, 4,95 % H, 13,62 % Br,
6,50 % F.

Příklad 34

Způsobem popsaným v příkladu 28 se 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XI_{la}) (XII, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$) převede reakcí s ethylchloracetátem na příslušný 17,21-orthoacetát, který kyselou hydrolysou poskytne 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (XI_{lb}) (XII, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{OCOCH}_3$). Produkt se překrystalizuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 193 až 194 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 245 nm (ϵ 11 700).

IČ (KBr):

3500, 1730 (široký),
1705, 1680, 1650, 1605, 1240 (široký) cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrCl}_2\text{FO}_5$

vypočteno:

50,02 % C, 4,74 % H, 14,47 % Br,
12,84 % Cl, 3,44 % F,

nalezeno:

50,11 % C, 4,82 % H, 14,35 % Br,
13,03 % Cl, 3,32 % F.

Příklad 35

Způsobem popsaným v příkladu 21 se 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XIIa) (XII, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$) převede reakcí s acethanhydridem na 2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (XIIc) (XII, $\text{R}_1=\text{OCOCH}_3$, $\text{R}_2=\text{OH}$). Produkt se překrystalisuje ze směsi benzenu s petroletherem.

Teplota tání 202 až 204 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 245 nm (ϵ 11 800).

IČ (KBr):

3470, 1750, 1730, 1668, 1640, 1600, 1230 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FCl}_2\text{BrO}_5$

vypočteno:

50,02 % C, 4,74 % H, 14,47 % Br,
12,84 % Cl, 3,44 % F,

nalezeno:

50,21 % C, 4,63 % H, 14,41 % Br,
12,79 % Cl, 3,38 % F.

Příklad 36

Způsobem popsaným v příkladu 19 se 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (XVIIa) (XVII, $\text{R}_1=\text{OH}$) převede na 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-16,17-acetonid (XIXa) (XIX, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{CH}_3$), který se překrystalisuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 221 až 223 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 950).

IČ (KBr):

3500, 3280, 1730, 1670, 1645, 1605 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br,
7,15 % F,

nalezeno:

54,37 % C, 5,42 % H, 14,95 % Br,
7,10 % F.

Příklad 37

K suspensi 5 g 2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,2-diacetátu (X) ve 30 ml acetonu se při 0 °C, během 30 minut, přidá 50 ml kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 6 hodin při 0 °C, pak se vyloučený 2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (XXIII) odfiltruje, promyje opakovaně vodou, vysuší a překrystalisuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 258 až 260 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 100),

IČ (KBr):

3440 (široký),
3350, 1753, 1740, 1705, 1675, 1645, 1600,
1230 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrClFO}_7$

vypočteno:

52,14 % C, 5,08 % H, 13,88 % Br,
6,16 % Cl, 3,30 % F,

nalezeno:

52,34 % C, 5,02 % H, 13,72 % Br,
6,22 % Cl, 3,25 % F.

Příklad 38

Směs 4,1 g 16 α -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-21-acetátu (1a) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$), 110 ml benzenu, 41 ml ethylen-glykolu a 2,45 g hydrochloridu pyridinu se zahřívá za míchání 8 hodin k varu a vznikající voda se odděluje v odlučovači. Po skončení reakce se přidá 100 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, směs se zahustí až se začnou vylučovat krystalky a pak se nalije do studené vody. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje do neutrální reakce vodou a vysuší. Po překrystalisování surového produktu se získá 3,7 g 16 α -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylenedioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetátu (2a) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 214 až 216 °C.

UF:

 $\lambda_{\max}$ (methanol) = 292 nm (ϵ 110).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

IČ (KBr):

3480 (široký),
1755, 1730, 1230 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$

vypočteno:

67,51 % C, 8,28 % H,

nalezeno:

67,68 % C, 8,35 % H.

Příklad 39

Způsobem popsaným v příkladu 38 se 16 β -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-21-acetát (1b) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetát (IIb) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 214 až 216 °C.

UF:

 $\lambda_{\max}$ (methanol) = 292 nm (ϵ 130).

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

IČ (KBr):

3525 (široký),
1755, 1730, 1230 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_7$

vypočteno:

67,51 % C, 8,28 % H,

nalezeno:

67,57 % C, 8,15 % H.

Příklad 40

K roztoku 15 g 16 α -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetátu (IIa) a ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$) v chloroformu (500 ml) se při teplotě -30°C , během 1,5 hodiny, přidá roztok kyseliny monoperftalové (21 g) v etheru (120 ml). Reakční směs se udržuje 3 hodiny při -30°C , pak se kyselina z organické fáze vyjme 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, organický podíl se promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se odpaří. Odparek poskytne po překrystalisování z methanolu 12 g 16 α -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 α ,6 α -oxido-pregnan-20-on-21-acetátu (IIIa) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$).

IČ (KBr):

3600, 3520, 1755, 1725, 1235 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$

vypočteno:

65,25 % C, 8,00 % H,

nalezeno:

65,20 % C, 7,92 % H.

Příklad 41

Způsobem popsaným v příkladu 40 se 16 β -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-pregn-5-en-20-on-21-acetát (IIb) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 α ,6 α -oxido-pregnan-20-on-21-acetát (IIIb) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$).

IČ (KBr):

3550, 3450 (široký),
1740, 1728, 1235 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_8$

vypočteno:

65,25 % C, 8,00 % H,

nalezeno:

65,37 % C, 8,08 % H.

Příklad 42

4,5 g 16 α -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylendioxy-5 α ,6 α -oxido-pregnan-20-on-21-acetátu (IIIa) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$) se během 1,5 hodiny, za míchání, vnese do 45 ml 70% vodné kyseliny fluorovodíkové ochlazené na -65°C . Po vnesení sloučeniny IIIa se roztok míchá 0,5 hodiny při -60°C a pak se nalije do vody (650 ml). Pevná látka se rozpustí v ethylacetátu (400 ml), ethylacetátový roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného až do odstranění veškeré kyseliny, pak vodou do neutrální reakce, vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový odparek poskytne po jedné krystalisaci ze směsi acetonu s hexanem 3,2 g 16 α -methyl-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetátu (IVa) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 218 až 220 °C.

UF:

 $\lambda_{\max}$ (methanol) = 290 nm (ϵ 90),

Optická rotace:

 $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

IČ (KBr):

3640, 3560, 3450 (široký),
1740, 1730, 1710, 1230 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FO}_7$

vypočteno:

63,42 % C, 7,76 % H, 4,18 % F,

nalezeno:

63,50 % C, 7,65 % H, 4,15 % F.

Příklad 43

Způsobem popsaným v příkladu 42 se 16 β -methyl-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-3,3-ethylen-dioxy-5 α ,6 α -oxido-pregnan-20-on-21-acetát (IIb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetát (IVb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 220 až 222 °C.

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

UF:

λ_{max} (methanol) = 292 nm (ϵ 98).

IČ (KBr):

3640, 3460, (široké),
1750, 1730, 1705, 1235 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FO}_7$

vypočteno:

63,42 % C, 7,76 % H, 4,18 % F,

nalezeno:

63,31 % C, 7,62 % H, 4,02 % F.

Příklad 44

Ke směsi 2 g octanu sodného, 10 g 16 α -methyl-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetátu (IVa) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) a 100 ml dioxanu se za míchání při teplotě 25 až 30 °C, během asi 2 až 3 minut, přikape roztok 4 g bromu v 50 ml dioxanu. Po přidání bromu se reakční směs nalije do 1500 ml studeného 5% vodného roztoku chloridu sodného, směs se míchá 1 hodinu a pak se vyloučený bílý krystalický produkt odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Po překryštalizování surového produktu ze směsi acetonu s hexanem se získá 7 g 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetátu ve formě bezbarvých krystalků (Va) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 137 až 138 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1,0$, dioxan).

UF:

λ_{max} (methanol) = 288 nm (ϵ 112).

IČ (KBr):

3640, 3560, 3470 (široký),
1730 (široký),
1230 (široký) cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrFO}_7$

vypočteno:

54,04 % C, 6,42 % H, 14,98 % Br,
3,56 % F,

nalezeno:

54,23 % C, 6,46 % H, 14,81 % Br,
3,57 % F.

Příklad 45

Způsobem popsaným v příkladu 44 se 16 β -methyl-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetát (IVb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetát (Vb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ ($c = 1,0$, dioxan),

UF:

λ_{max} (methanol) = 292 nm (ϵ 123).

IČ (KBr):

3640, 3460, 3420, 1745, 1735 (široký),
1230 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{BrFO}_7$

vypočteno:

54,04 % C, 6,42 % H, 14,98 % Br,
3,56 % F,

nalezeno:

54,25 % C, 6,48 % H, 14,75 % Br,
3,48 % F.

Příklad 46

K roztoku 10 g 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetátu (Va) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) v 50 mililitrech pyridinu se za míchání, při teplotě -5°C , během asi 15 minut, přikape 8 g methansulfonylchloridu. Po přidání sulfonylchloridu se reakční směs míchá 1,5 hodiny při teplotě asi 0°C , pak se nalije do směsi 400 ml studené vody s 200 ml dichlorethanu, směs se okyslí 4 N kyselinou sírovou na pH 3,5 a míchá se 1 hodinu. Dichlorethanová vrstva se oddělí, vodný podíl se extrahuje jednou 200 ml dichlorethanu, spojené organické podíly se promyjí vodou do neutrální reakce, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku při 60°C . Žlutý olejovitý odparek poskytne po překryštalizování ze směsi benzenu s hexanem 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetát (VIa) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 1,0$, dioxan).

UF:

λ_{max} (methanol) = 288 nm (ϵ 110).

IČ (KBr):

3520 (široký),
1730 (široký),
1330, 1230, 1170 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{BrFO}_9\text{S}$

vypočteno:

49,10 % C, 5,93 % H, 13,07 % Br,
3,11 % F,

nalezeno:

48,85 % C, 5,81 % H, 13,23 % Br,
3,20 % F.

Příklad 47

Způsobem popsaným v příkladu 46 se 16 β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-21-acetát (Vb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetát (VIb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 148 až 150 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ ($c = 1,0$, dioxan).

UF:

λ_{max} (methanol) = 292 nm (ϵ 99).

IČ (KBr):

3660, 3520 (široký),
3370 (široký),
1740, 1725, 1330, 1230, 1170 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{BrFO}_9\text{S}$

vypočteno:

49,10 % C, 5,93 % H, 13,07 % Br,
3,11 % F,

nalezeno:

49,23 % C, 5,89 % H, 13,25 % Br,
2,98 % F.

Příklad 48

10 g 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetátu (VIa) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) se vneše do roztoku 75 ml acetanhydridu a 0,5 ml 70% kyseliny chloristé ve 450 ml ethylacetátu. Směs se zahřívá 0,5 hodiny na 30 °C, pak se několikrát vytřepe 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ethylacetátový podíl se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek poskytne po překrystalisování z methanolu asi 9 g 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,21-triacetátu (VIIIa) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 136 až 138 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

IČ (KBr):

1745 (široký),
1365, 1220 (široký),
1170 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{BrFO}_{11}\text{S}$

vypočteno:

50,07 % C, 5,80 % H, 11,49 % Br,
2,73 % F,

nalezeno:

50,25 % C, 5,92 % H, 11,35 % Br,
2,65 % F.

Příklad 49

Způsobem popsaným v příkladu 48 se 16 β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-21-acetát (VIb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,21-triacetát (VIIb) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 131 až 132 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

IČ (KBr):

1750 (široký),
1370, 1220 (široký),
1170 cm^{-1} .

Analysa: pro $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{BrFO}_{11}\text{S}$

vypočteno:

50,07 % C, 5,80 % H, 11,49 % Br,
2,73 % F,

nalezeno:

50,15 % C, 5,72 % H, 11,55 % Br,
2,82 % F.

Příklad 50

6,9 g 16 α -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-5 α ,11 α ,17 α ,21-tetrahydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,21-triacetátu (VIIa) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) se rozpustí při 90 °C (na vodní lázni) ve 320 mililitrech bezvodé kyseliny octové, při teplotě 90 °C se přidá roztok octanu sodného (15 g látky vysušené při 100 °C) v ledové kyselině octové (60 ml) a poté se najednou přilije roztok 1,80 g bromu v kyselině octové (25 ml). Reakční směs se zahřívá na 90 °C dokud nezmizí zbarvení bromu (celkem asi 5 minut), pak se roztok pokud možno rychle ochladí na teplotu místnosti a nalije do studené vody. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje důkladně vodou a vysuší do konstantní hmotnosti: získá se asi 7 g 16 α -methyl-2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-diacetátu (VIIbis a) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 135 až 137 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform).

UF:

λ_{max} (methanol) = 242 až 243 nm (ϵ 10 700).

IČ (KBr):

1745, 1730, 1698, 1620, 1330, 1220, 1170 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{FO}_9\text{S}$

vypočteno:

45,39 % C, 4,94 % H, 22,37 % Br,
2,66 % F,

nalezeno:

45,62 % C, 5,05 % H, 22,23 % Br,
2,55 % F.

Příklad 51

Způsobem popsaným v příkladu 50 se 16β -methyl-2 α -brom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-tri-hydroxy-pregnan-3,20-dion-11-mesylát-5,17,-21-triacetát (VIIb) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16β -methyl-2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-diacetát (VIIbis b) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 141 až 142 °C [za rozkladu].

Optická rotace:

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 243 nm (ϵ 10 600).

IČ KBr):

1745, 1730, 1696, 1625, 1330, 1220,
1170 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{FO}_9\text{S}$

vypočteno:

45,39 % C, 4,94 % H, 22,37 % Br,
2,66 % F,

nalezeno:

45,51 % C, 4,88 % H, 22,48 % Br,
2,52 % F.

Příklad 52

6 g 16α -methyl-2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-diacetátu (VIIbis a) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$) se v jedné dávce, za míchání, při teplotě 100 °C, vnese do směsi 60 ml dimethylformamidu, 12 g uhličitánu lithného a 6 g bromidu lithného. Reakční směs se zahřívá 0,5 hodiny na 130 °C v atmosféře dusíku, pak se ochladí a nalije do studené vody. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Po překrystalisování surové látky ze směsi acetonu s hexanem se získá 3,5 g 16α -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (VIII a) ($\text{R}_3=16\alpha\text{CH}_3$).

Optická rotace:

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -84^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

 λ_{max} (methanol) = 246 až 247 nm (ϵ 12 900).

IČ KBr):

1745, 1730, 1680, 1605, 1230 cm^{-1} .Analysa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_6$

vypočteno:

58,11 % C, 5,63 % H, 14,87 % Br,
3,53 % F,

nalezeno:

58,07 % C, 5,69 % H, 14,79 % Br,
3,47 % F.

Příklad 53

Způsobem popsaným v příkladu 52 se 16β -methyl-2,2-dibrom-6 β -fluor-11 α ,17 α ,21-tri-hydroxy-pregna-4-en-3,20-dion-11-mesylát-17,21-diacetát (VIIbis b) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetát (VIII b) ($\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$).

Optická rotace:

 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

 λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 12 430),

IČ KBr):

1760, 1740 (široký), 1670, 1600, 1235 cm^{-1} ,NMR (CDCl_3 — TMS),

Hz při 60 MHz : 454 (C, 1, C-1 H),
376, 372 (d, 1, C-4 H),
342, 288 (doublet tripletů, 1, C-6 H),
340—330 (m, 1, C-11 H),
298, 282, 266, 250 (doublet doubletů,
2, CH_2OAc),
130 (S, 3, OAc),
96, 94 (d, 3, 19 CH_3 rozštěpený 6 βF),
85, 78 (d, 3, C-16 βCH_3),
46 (S, 3, 18 CH_3).

Analysa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_6$

vypočteno:

58,11 % C, 5,63 % H, 14,87 % Br,
3,53 % F,

nalezeno:

58,20 % C, 5,71 % H, 14,92 % Br,
3,47 % F.

Příklad 54

K suspensi 11 g (16α -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (VIII a) ($\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$) ve směsi 250 ml tetrahydrofuranu s roztokem 1,1 g 70% kyseliny chloristé v 11 ml vody se ve tmě, za míchání, při teplotě 15 °C, během asi 0,5 hodiny, přidá 8,5 g

1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu. Během přidávání dibromhydantoinu suspence řídne a po 45minutové reakční době přejde veškerá výchozí látka do roztoku. Směs se míchá další 2 hodiny a pak se k ní za míchání přidává 10% vodný roztok siřičitanu sodného tak dlouho, až se jodškrobový papírek přestane barvit modře. Roztok se pomalu nalije do 1000 ml studené vody, vyloučený produkt se odfiltruje a ještě vlhký se použije do další reakce.

Analyticky čistý 16 α -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10 a) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) se získá překrytím shora uvedeného surové látky ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 205 až 207 °C (za rozkladu),

IČ KBr):

3470, 1760, 1730, 1670, 1640, 1610, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{FO}_7$

vypočteno:

49,23 % C, 4,93 % H, 25,19 % Br, 2,99 % F,

nalezeno:

49,31 % C, 5,05 % H, 25,35 % Br, 3,10 % F.

Příklad 55

Způsobem popsaným v příkladu 54 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetát (VIII b) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10 b) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 207 až 209 °C (za rozkladu),

IČ KBr):

3500 (široké), 1740, 1725, 1675, 1645, 1600, 1235 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{FO}_7$

vypočteno:

49,23 % C, 4,93 % H, 25,19 % Br, 2,99 % F,

nalezeno:

49,37 % C, 5,10 % H, 24,95 % Br, 2,91 % F.

Pro další reakci se však použije surového, ještě vlhkého produktu 10 b, získaného po zfiltrování vodou zředěné reakční směsi.

Příklad 56

Vlhký 16 α -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-

-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10 a) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$), získaný způsobem podle příkladu 54 z 11 g produktu VIIIa ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$), se rozpustí ve 200 ml acetonu a k roztoku se za míchání, při teplotě 20 °C, během 20 minut, přidá 50 ml 14% vodného roztoku uhličitanu draselného. Reakční směs se míchá 3,5 hodinu, pak se za míchání přidá ledová voda a vyloučený 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (11 a) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) se odfiltruje, promyje vodou a vysuší.

Teplota tání 232 až 234 °C (za rozkladu),

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform),

IČ KBr):

1755, 1735, 1675, 1645, 1610, 1235 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_7$

vypočteno:

56,43 % C, 5,46 % H, 14,44 % Br, 3,43 % F,

nalezeno:

56,61 % C, 5,32 % H, 14,27 % Br, 3,52 % F.

Příklad 57

Způsobem popsaným v příkladu 56 se 16 β -methyl-2,9 α -dibrom-6 β -fluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (10b) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (11 b) ($R_3 = \beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 234 až 235 °C (za rozkladu),

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 1,0$, chloroform),

IČ KBr):

1755, 1730, 1675, 1645, 1610, 1240 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrFO}_7$

vypočteno:

56,43 % C, 5,46 % H, 14,44 % Br, 3,43 % F,

nalezeno:

56,29 % C, 5,32 % H, 14,57 % Br, 3,37 % F.

Příklad 58

Do polyethylenové lahve, opatřené elektromagnetickým míchadlem se vnese 50 ml 70% vodné kyseliny fluorovodíkové, kyselina se ochladí na -10°C , a za míchání se do ní během asi 15 minut vnese 3,7 g 16 α -

-methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (11 a) $R_3=\alpha\text{CH}_3$). Reakční směs se míchá 1,5 hodiny a pak se produkt vysráží nalitím směsi do vodného amoniaku. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje vodou a vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se 3,5 g surového produktu, který po překryštalisování ze směsi benzenu s n-hexanem poskytne 3 g čistého 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (12 a) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{F}$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$, $R_3=\alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 288 až 289 °C (za rozkladu),

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -47^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon 12 100),$$

IČ (KBr):

3500, 1760, 1730, 1710, 1680, 1640, 1610, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_7$

vypočteno:

54,46 % C, 5,45 % H, 13,93 % Br, 6,63 % F,

nalezeno:

54,58 % C, 5,37 % H, 13,80 % Br, 6,75 % F.

Příklad 59

Způsobem popsaným v příkladu 58 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (11 b) ($R_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 b) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{F}$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$, $R_3=\beta\text{CH}_3$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -13^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon 12 200),$$

IČ (KBr):

3480, 1755, 1740, 1725, 1678, 1645, 1600, 1235 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_7$

vypočteno:

54,46 % C, 5,45 % H, 13,93 % Br, 6,63 % F,

nalezeno:

54,65 % C, 5,38 % H, 14,10 % Br, 6,75 % F.

Příklad 60

K roztoku 5 g 16-methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (11 a) ($R_3=\alpha\text{CH}_3$) ve 30 ml acetonu se při teplotě 0 °C během 40 minut, přidá 50 ml kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá asi 2,5 hodiny při 0 °C a pak se vyloučený 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 c) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{Cl}$, $R_3=\alpha\text{CH}_3$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$) odfiltruje, promyje opakovaně vodou a vysuší (4,9 g). Surový produkt se překryštalísuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 245 až 246 °C (za rozkladu),

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon 12 000),$$

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}),$$

IČ (KBr):

3460, 1757, 1730, 1710, 1678, 1645, 1608, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrClFO}_7$

vypočteno:

52,94 % C, 5,30 % H, 13,54 % Br, 6,01 % Cl, 3,22 % F,

nalezeno:

53,12 % C, 5,37 % H, 13,71 % Br, 6,12 % Cl, 3,14 % F.

Příklad 61

Způsobem popsaným v příkladu 60 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-9 β ,11 β -oxido-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (11 b) ($R_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α -chlor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 d) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{Cl}$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$, $R_3=\beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 250 až 251 °C (za rozkladu),

UF:

$$\lambda_{\text{max}} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon 12 150),$$

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}),$$

IČ (KBr):

3480, 1740 (široký), 1723, 1675, 1645, 1600, 135 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{BrClFO}_7$

vypočteno:

52,94 % C, 5,30 % H, 13,54 % Br, 6,01 % Cl, 3,22 % F,

nalezeno:

52,73 % C, 5,32 % H, 13,60 % Br,
6,15 % Cl, 3,31 % F.

Příklad 62

K roztoku 10 g 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetátu (9 a) ($R_3 = \alpha\text{CH}_3$) a 40 g chloridu lithného ve 200 ml ledové kyseliny octové se při 20 °C, za míchání, přidá 5 g N-chlorsukcinimidu, a ke směsi se při 20 °C, za míchání, během asi 10 minut, přikape 10 ml 12% roztoku chlo-rovodíku v tetrahydrofuranu. Po 3,5 hodinách se reakční směs nalije do studené vody, vyloučená látka se odfiltruje, promyje vodou a vysuší. Získá se 7,5 g čistého 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (12 e) ($X=Y=\text{Cl}$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$, $R_3=\alpha\text{CH}_3$) s teplotou tání 253 až 255 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 nm (ϵ 12 350),

IC (KBr):

1745, 1730, 1670, 1645, 1605, 1235 cm^{-1} ,

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 464 (S, 1, C-1 H),
393, 398 (d, 1 C-4 H),
346, 396 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
318—304 (m, 1, C-11 H),
309, 293, 288, 272 (dublet dubletů,
2, CH₂OAc),
125 (S, 1, OAc),
123 (S, 1, OAc),
108, 104 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
65 (S, 3, 12 CH₃),
58, 51 (d, 3, 16 α CH₃).

Analysa: pro C₂₆H₃₀BrCl₂FO₆

vypočteno:

51,33 % C, 4,97 % H, 13,14 % Br,
11,66 % Cl, 3,12 % F,

nalezeno:

51,45 % C, 5,07 % H, 13,04 % Br,
11,81 % Cl, 3,19 % F.

Příklad 63

Způsobem popsaným v příkladu 62 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diacetát (9 b) ($R_3=\beta\text{CH}_3$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 f) ($R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$, $R_3=\beta\text{CH}_3$, $X=Y=\text{Cl}$).

Teplota tání 224 až 226 °C (za rozkladu),

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

IC (KBr):

1750, 1730, 1675, 1645, 1605, 1230 cm^{-1} ,

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 465 (S, 1, C-1, H),
394, 390 (d, 1, C-4 H),
348, 298 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
320—305 (m, 1, C-11 H),
295, 279, 270, 254 (dublet dubletů,
2, CH₂OAc),
126 (S, 6, 2 $\times$ OAc),
109, 105 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
78, 72 (d, 3, 16 β CH₃).

Analysa: pro C₂₆H₃₀BrCl₂FO₆

vypočteno:

51,33 % C, 4,97 % H, 13,14 % Br,
11,66 % Cl, 3,12 % F,

nalezeno:

51,55 % C, 4,82 % H, 12,98 % Br,
11,65 % Cl, 3,12 % F.

Příklad 64

Suspense 5,2 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (12 a) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{F}$, $R_3=\alpha\text{CH}_3$, $R_1=R_2=\text{OCOCH}_3$) ve 120 ml 1% methanolického roztoku hydroxidu draselného se míchá 3 hodiny při 0 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs se pak zředí vodou, methanol se oddestiluje za sníženého tlaku, zahuštěný roztok se okyselí kyselinou octovou a vyloučená látka se odfiltruje; získají 4 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (12 g) ($X=\text{OH}$, $Y=\text{F}$, $R_1=R_2=\text{OH}$, $R_3=\alpha\text{CH}_3$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 12 250),

IC (KBr):

3460 (široký), 1710, 1665, 1640,
1603 cm^{-1} ,

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 466 (S, 1, C-1 H),
388, 384 (d, 1, C-4 H),
345, 295 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
318-314 (d, 1, C-11 OH),
296 (S, 1, C-17 OH),
280—225 (multiplet, který přejde na kvartet po záměně deuteriem, 2, COCH₂OH),
96, 94 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
54 (S, 3, 18 CH₃),
54, 44 (d, 3, C-16 α CH₃).

Analýsa: pro $C_{22}H_{27}BrF_2O_5$

vypočteno:

53,99 % C, 5,56 % H, 16,33 % Br,
7,76 % F,

nalezeno:

54,10 % C, 5,70 % H, 16,41 % Br,
7,85 % F.

Příklad 65

Způsobem popsaným v příkladu 64 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 b) ($X=OH$, $Y=F$, $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=\beta CH_3$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 h) ($X=OH$, $Y=F$, $R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$).

Teplota tání 216 až 217 °C (za rozkladu),

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 900),

IČ (KBr):

3440 (široký), 1715, 1665, 1640, 1600 cm^{-1} ,

NMR (dimethyl-D₆-sulfoxid — TMS),

Hz při 60 MHz : 472 (s, 1, C-1 H),
388, 384 (d, 1, C-4 H),
346, 296 (dublet tripletů, 1, C-6 H),
339-334 (m, 1, C-11 OH),
315 (s, 1, C-17 OH),
280—240 (multiplet, který přejde na kvartet po záměně deuteriem, 2, COCH₂OH),
96, 94 (d, 3, 19 CH₃ rozštěpený 6 β F),
65, 58 (d, 3, C-16 β CH₃),
58 (s, 3, 18 CH₃).

Analýsa: pro $C_{22}H_{27}BrF_2O_5$

vypočteno:

53,99 % C, 5,56 % H, 16,33 % Br,
7,76 % F,

nalezeno:

53,75 % C, 5,45 % H, 16,41 % Br,
7,87 % F.

Příklad 66

Způsobem popsaným v příkladu 64 se 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 e) ($R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=Y=Cl$) převede na 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 i) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=Y=Cl$). Produkt

se překrystalisuje ze směsi acetonu s hexanem.

Teplota tání 216 až 218 °C,

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

IČ (KBr):

3640, 3500, 3400, 1705, 1665, 1642,
1605 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{22}H_{26}BrCl_2FO_4$

vypočteno:

50,40 % C, 4,99 % H, 15,24 % Br,
13,52 % Cl, 3,62 % F.

nalezeno:

50,63 % C, 5,12 % H, 15,34 % Br,
13,68 % Cl, 3,61 % F.

Příklad 67

Způsobem popsaným v příkladu 66 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát (12 d) ($R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 j) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = +51^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 11 500),

IČ (KBr):

3600, 3480, 3360, 1710, 1665, 1645,
1610 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{22}H_{26}BrCl_2FO_4$

vypočteno:

50,40 % C, 4,99 % H, 15,24 % Br,
13,52 % Cl, 3,62 % F.

nalezeno:

50,35 % C, 4,81 % H, 15,20 % Br,
13,31 % Cl, 3,68 % F.

Příklad 68

7g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (12 g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) se vnese do směsi 70 ml pyridinu s 35 ml acetanhydridu a reakční směs se nechá stát 12 hodin při teplotě místnosti. Směs se pak zředí ledovou vodou, vyloučená látka se vytřepe do chloroformu, chloroformový roztok se promyje vodou, 2 N kyselinou chlorovodíkovou, 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou,

vysuší (Na_2SO_4) a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek po překrystalisování ze směsi acetonu s hexanem 6,7 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-21-acetátu (12 k) ($\text{R}_1=\text{OCOCH}_3$, $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$).

Teplota tání 229 až 231 °C,

Optická rotace:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 300),

IČ (KBr):

3520 (široký), 1740, 1720, 1665, 1640, 1605, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br, 7,15 % F,

nalezeno:

54,41 % C, 5,60 % H, 14,95 % Br, 7,12 % F.

Příklad 69

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 h) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (12 l) ($\text{R}_1=\text{OCOCH}_3$, $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$, $\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$).

Teplota tání 216 až 218 °C,

Optická rotace:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 až 246 nm (ϵ 11 500),

IČ (KBr):

3500 (široký), 1745, 1720, 1675, 1645, 1610, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br, 7,15 % F,

nalezeno:

54,45 % C, 5,38 % H, 15,11 % Br, 7,08 % F.

Příklad 70

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 α -

-methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$) převede reakcí s anhydridem kyseliny propionové na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionát (12 m) ($\text{R}_1=\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$).

Optická rotace:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4^\circ$ ($c=1,0$ chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 10 800),

IČ (KBr):

3520 (široký), 1740, 1728, 1672, 1645, 1605, 1225 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

55,05 % C, 5,73 % H, 14,65 % Br, 6,97 % F,

nalezeno:

55,25 % C, 5,62 % H, 14,55 % Br, 7,07 % F.

Příklad 71

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 h) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$) převede reakcí s anhydridem kyseliny propionové na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-propionát (12 n) ($\text{R}_1=\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\beta\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$).

Optická rotace:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27^\circ$ ($c=1,0$, chloroform),

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 000),

IČ (KBr):

3500 (široký), 1745, 1730, 1670, 1645, 1605, 1220 cm^{-1} .

Analýsa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

55,05 % C, 5,73 % H, 14,65 % Br, 6,97 % F,

nalezeno:

55,10 % C, 5,72 % H, 14,85 % Br, 7,08 % F.

Příklad 72

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 i) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{Y}=\text{Cl}$)

převeďte na 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (12 o) ($R_1=OCOCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=Y=Cl$). Produkt se překrystalisuje z methanolu. Krystaly přecházejí při 158 °C z nížetající formy II na výšetající formu I s teplotou tání 237 až 238 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 11\,550),$$

IČ (KBr):

$$3550, 3460, 3340, 1755, 1730, 1673, 1635, 1605, 1230 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{24}H_{28}BrCl_2FO_5$

vypočteno:

$$50,90 \% \text{ C}, 4,98 \% \text{ H}, 14,11 \% \text{ Br}, 12,52 \% \text{ Cl}, 3,35 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$51,12 \% \text{ C}, 5,05 \% \text{ H}, 13,98 \% \text{ Br}, 12,40 \% \text{ Cl}, 3,28 \% \text{ F}.$$

Příklad 73

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 j) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$) převeďte na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát (12 p) ($R_1=OCOCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +61^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 245 \text{ až } 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 11\,000),$$

IČ (KBr):

$$3500 \text{ (široký)}, 1750, 1730, 1675, 1645, 1605, 1230 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{24}H_{28}BrCl_2FO_5$

vypočteno:

$$50,90 \% \text{ C}, 4,98 \% \text{ H}, 14,11 \% \text{ Br}, 12,52 \% \text{ Cl}, 3,35 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$51,12 \% \text{ C}, 4,88 \% \text{ H}, 13,95 \% \text{ Br}, 12,41 \% \text{ Cl}, 3,28 \% \text{ F}.$$

Příklad 74

Směs 5 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (12 g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) 5 ml methylothovalerátu, 0,020

gramu kyselinu p-toluensulfonové a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá 4 hodiny na 115 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs se zneutralizuje pyridinem, odpaří ve vakuu k suchu a odparek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (poměr produktu k adsorbentu 1:150), za použití směsi benzenu s chloroformem v poměru 1:1 jako elučního činidla.

Získají se 4 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-(1'-methoxy)-n-pentylidendioxyderivátu, který se bez dalšího čištění nasuspenduje do směsi 25 ml methanolu s 3 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a směs se zahřívá na vodní lázni na 40 až 50 °C. Po úplném rozpuštění výchozí látky se roztok zahustí za sníženého tlaku, vyloučený produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší; získá se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát (12 q) ($Z=H$, $R_1=OH$, $R_2=OCO(CH_2)_3CH_3$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -92^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}),$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 12\,300),$$

IČ (KBr):

$$3500 \text{ (široký)}, 1730, 1715, 1672, 1640, 1605 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

$$56,55 \% \text{ C}, 6,15 \% \text{ H}, 13,93 \% \text{ Br}, 6,63 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$56,67 \% \text{ C}, 6,05 \% \text{ H}, 14,12 \% \text{ Br}, 6,75 \% \text{ F}.$$

Příklad 75

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převeďte na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (12r) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_3$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=Z$).

Teplota tání 212 až 214 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -91^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 12\,000),$$

IČ (KBr):

$$3450 \text{ (široký)}, 1725, 1710, 1680, 1640, 1610, 1250 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýza: pro $C_{24}H_{29}BrF_2O_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br,
7,15 % F,

nalezeno:

54,48 % C, 5,57 % H, 15,18 % Br,
7,20 % F.

Příklad 76

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-tri-hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-valerát (12s) ($R_1=OH$, $R_2=OCO(CH_2)_3CH_3$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=Z$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -60^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 12 000).

IČ (KBr):

3480 (široký),
1730, 1710, 1675, 1640, 1610 cm^{-1} .

Analýza: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

56,55 % C, 6,15 % H, 13,93 % Br,
6,63 % F,

nalezeno:

56,80 % C, 6,08 % H, 13,83 % Br,
6,75 % F.

Příklad 78

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-tri-hydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (12t) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_3$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=Z$).
Teplota tání 227 až 228° (za rozkladu).

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 100),

IČ (KBr):

3500 (široký),
1670, 1642, 1605, 1230 cm^{-1} .

Analýza: pro $C_{24}H_{29}BrF_2O_6$

vypočteno:

54,25 % C, 5,50 % H, 15,04 % Br,
7,15 % F,

nalezeno:

53,97 % C, 5,61 % H, 15,24 % Br,
7,27 % F.

Příklad 79

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12i) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=Y=Cl$) převede na 16 α -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (12u) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_3$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=Y=Cl$).
Teplota tání 245 až 247 °C (za rozkladu).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

λ_{max} (methanol) = 245 nm (ϵ 11 750).

IČ (KBr):

3500, 1720, 1710, 1675, 1640, 1607 cm^{-1} .

Analýza: pro $C_{24}H_{28}BrCl_2FO_5$

vypočteno:

50,90 % C, 4,98 % H, 14,11 % Br,
12,52 % Cl, 3,35 % F,

nalezeno:

51,12 % C, 5,07 % H, 13,97 % Br,
12,30 % Cl, 3,27 % F.

Příklad 80

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_3$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β -fluor-9 α ,11 β -dichlor-17 α ,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-acetát (12v) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_3$, $R_3=\beta CH_3$, $X=Y=Cl$).

Optická rotace:

$[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ ($c=1,0$, chloroform).

UF:

λ_{max} (methanol) = 246 nm (ϵ 11 600).

IČ (KBr):

3500 (široký),
1720, 1710, 1670, 1645, 1605 cm^{-1} .

Analýza: pro $C_{24}H_{28}BrCl_2FO_5$

vypočteno:

50,90 % C, 4,98 % H, 14,11 % Br,
12,52 % Cl, 3,35 % F,

nalezeno:

51,15 % C, 5,19 % H, 14,05 % Br,
12,47 % Cl, 3,28 % F.

Příklad 81

K roztoku 6 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (12g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$) ve 12 ml dimethylformamidu a 40 ml 2,2-dimethoxypropanu se přidá 0,030 g kyseliny p-toluensulfonové a směs se zahřívá 5 hodin na 115 °C. Reakční směs se ochladí, nalije do směsi 10% vodného hydrogenuhlíčitanu sodného s chloroformem, chloroformový podíl se promyje vodou, vysuší a rozpuštědlo se odpaří k suchu. Odparek poskytne po překrystalisování ze směsi acetonu s hexanem 5 g 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-acetonidu (12w).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 11\,950).$$

IČ (KBr):

$$3480 \text{ (široký)}, \\ 1725, 1678, 1645, 1605 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{25}H_{31}BrF_2O_5$

vypočteno:

$$56,72 \% \text{ C}, 5,90 \% \text{ H}, 15,09 \% \text{ Br}, \\ 7,18 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$56,90 \% \text{ C}, 6,08 \% \text{ H}, 15,25 \% \text{ Br}, \\ 7,27 \% \text{ F}.$$

Příklad 82

Způsobem popsaným v příkladu 81 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-acetonid (12z).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 12\,000).$$

IČ (KBr):

$$3475 \text{ (široký)}, \\ 1720, 1675, 1640, 1605 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{25}H_{31}BrF_2O_5$

vypočteno:

$$56,72 \% \text{ C}, 5,90 \% \text{ H}, 15,09 \% \text{ Br}, \\ 7,18 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$56,91 \% \text{ C}, 5,73 \% \text{ H}, 14,89 \% \text{ Br}, \\ 7,12 \% \text{ F}.$$

Příklad 83

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) převede reakcí s anhydridem kyseliny valerové na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerát (12aa) ($R_1=OCO(CH_2)_3CH_3$, $R_2=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +10^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 11\,700).$$

IČ (KBr):

$$3500 \text{ (široký)}, \\ 1740, 1725, 1670, 1640, 1605, 1230 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

$$56,55 \% \text{ C}, 6,15 \% \text{ H}, 13,93 \% \text{ Br}, \\ 6,62 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$56,48 \% \text{ C}, 6,21 \% \text{ H}, 14,05 \% \text{ Br}, \\ 6,55 \% \text{ F}.$$

Příklad 84

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede reakcí s anhydridem kyseliny valerové na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-valerát (12ab) ($R_1=OCO(CH_2)_3CH_3$, $R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +39^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm } (\epsilon \text{ } 11\,800).$$

IČ (KBr):

$$3520 \text{ (široký)}, \\ 1745, 1730, 1670, 1645, 1605, 1230 \text{ cm}^{-1}.$$

Analýsa: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

$$56,55 \% \text{ C}, 6,15 \% \text{ H}, 13,93 \% \text{ Br}, \\ 6,62 \% \text{ F},$$

nalezeno:

$$56,61 \% \text{ C}, 6,05 \% \text{ H}, 13,89 \% \text{ Br}, \\ 6,70 \% \text{ F}.$$

Příklad 85

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-

-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede reakcí s anhydridem kyseliny pivalové na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalát (12ac) ($R_1=OCOC(CH_3)_3$, $R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +5^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 245 \text{ až } 246 \text{ nm } (\epsilon 10\,850).$$

IČ (KBr):

3480 (široký),
1740, 1730, 1670, 1645, 1605, 1225 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

56,55 % C, 6,15 % H, 13,93 % Br,
6,62 % F,

nalezeno:

56,60 % C, 6,12 % H, 13,95 % Br,
6,55 % F.

Příklad 86

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede reakcí s anhydridem kyseliny pivalové na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalát (12ad) ($R_1=OCOC(CH_3)_3$, $R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = 36^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 245 \text{ až } 246 \text{ nm } (\epsilon 11\,000).$$

IČ (KBr):

3490 (široký),
1740, 1730, 1670, 1640, 1600, 1230 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{27}H_{35}BrF_2O_6$

vypočteno:

56,55 % C, 6,15 % H, 13,93 % Br,
6,62 % F,

nalezeno:

56,70 % C, 6,23 % H, 14,08 % Br,
6,75 % F.

Příklad 87

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede reakcí s anhydridem kyseliny benzoové

na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-benzoát (12ae) ($R_1=OCOC_6H_5$, $R_2=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +75^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 234 \text{ nm } (\epsilon 22\,500).$$

IČ (KBr):

3600, 3430 (široké),
1730, 1710, 1670, 1645, 1605 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{29}H_{31}BrF_2O_6$

vypočteno:

58,69 % C, 5,26 % H, 13,46 % Br,
6,40 % F,

nalezeno:

58,85 % C, 5,35 % H, 13,37 % Br,
6,30 % F.

Příklad 88

Způsobem popsaným v příkladu 68 se 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12h) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede reakcí s anhydridem kyseliny benzoové na 16 β -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-benzoát (12af) ($R_1=OCOC_6H_5$, $R_2=OH$, $R_3=\beta CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = +106^\circ \quad (c=1,0, \text{chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 234 \text{ nm } (\epsilon 22\,700).$$

IČ (KBr):

3580, 3420 (široký),
1725, 1710, 1670, 1640, 1600 cm^{-1} .

Analýsa: pro $C_{29}H_{31}BrF_2O_6$

vypočteno:

58,69 % C, 5,26 % H, 13,46 % Br,
6,40 % F,

nalezeno:

58,78 % C, 5,15 % H, 13,27 % Br,
6,25 % F.

Příklad 89

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12g) ($R_1=R_2=OH$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$) převede na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-propionát (12ag) ($R_1=OH$, $R_2=OCOCH_2CH_3$, $R_3=\alpha CH_3$, $X=OH$, $Y=F$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -92^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 246 \text{ nm} \quad (\varepsilon 12\,100).$$

IČ (KBr):

3500, 3430, 1730, 1710, 1675, 1645, 1605 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

55,05 % C, 5,73 % H, 14,65 % Br,
6,97 % F,

nalezeno:

55,15 % C, 5,68 % H, 14,47 % Br,
7,02 % F.

Příklad 90

Způsobem popsaným v příkladu 74 se 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (12 g) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$) převede na 16 α -methyl-2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17-benzoát (12ah) ($\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{OCOC}_6\text{H}_5$, $\text{R}_3=\alpha\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{F}$).

Optická rotace:

$$[\alpha]_D^{20} = -120^\circ \quad (c=1,0, \text{ chloroform}).$$

UF:

$$\lambda_{\max} (\text{methanol}) = 234 \text{ nm} \quad (\varepsilon 23\,000).$$

IČ (KBr):

3490, 3420, 1730, 1710, 1678, 1645, 1605 cm^{-1} .Analýsa: pro $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrF}_2\text{O}_6$

vypočteno:

58,69 % C, 5,26 % H, 13,46 % Br,
6,40 % F,

nalezeno:

58,75 % C, 5,18 % H, 13,35 % Br,
6,30 % F.

Příklad 91

Příklad způsobu přípravy krémů pro lokální aplikaci, obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI).

Složky krému

Obsah v %
(hmotnost/hmotnost)2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-
-1,4-dien-3,20-dion-17,21-
-diacetát
cetostearylalkohol0,005— 0,5
5—20

Polysorbát 60

1— 5

Polysorbát 80

1— 5

isopropylmyristát

5—15

glycerylmonostearát

1— 5

roztok sorbitolu

1—10

konzervační látky

0,2— 0,5

destilovaná voda

q.s.ad 100

Jednotlivé složky krému se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě farmaceutických krémů určených pro lokální aplikaci.

Do krému lze popřípadě přidat antibakteriální složku, jako například neomycin, v množství od 0,1 do 3 %.

Příklad 92

Příklad způsobu přípravy mastí obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI) (určených pro lokální aplikaci).

Složky masti

Obsah v %
(hmotnost/hmotnost)2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-
-1,4-dien-3,20-dion-17,21-
-diacetát

0,005—0,5

bílá vaselina

q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě bezbarvých mastí, určených k lokální aplikaci.

Do masti lze popřípadě přidat antibakteriální složku, jako například neomycin, v množství od 0,1 do 3 %.

Příklad 93

Příklad způsobu přípravy želé pro lokální aplikaci, obsahujícího různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI).

Složky želé

Obsah v %
(hmotnost/hmotnost)2-brom-6 β ,9 α -difluor-
-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-
-1,4-dien-3,20-dion-17,21-
-diacetát

0,005— 0,5

Carpobol 934

0,5— 2,5

di-isopropanolamin

0,2— 1

propylenglykol

5—50

Polysorbát 80

0,5— 5

sorbát draselný

0,05— 0,25

destilovaná voda

q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým pro přípravu farmaceutických želé určených k lokální aplikaci.

Příklad 94

Příklad způsobu přípravy lotionů (omývacích roztoků) určených k lokální aplikaci, obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-acetátu (XI).

Složky	Obsah v % (hmotnost/hmotnost)
2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát	0,005— 0,5
propylenglykol	5—35
cetostearylalkohol	0,5— 2
isopropylmyristát	0,5— 2
Emulgin C-700	0,25— 1
sorbát draselný	0,05— 0,25
destilovaná voda	q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě lotionů určených k lokální aplikaci.

Do lotionu lze popřípadě přidat antibakteriální složku, jako například neomycin, v množství od 0,1 do 3 %.

Příklad 95

Příklad způsobu přípravy očních (ušních) mastí, obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetátu (XI).

Složky masti	Obsah v % (hmotnost/hmotnost)
2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diacetát	0,005— 0,5
minerální olej	1—10
bílá vaselína	q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě očních nebo ušních mastí.

Do masti lze popřípadě přidat antibakteriální složku, například neomycin ve formě mikronisované síranové soli.

Příklad 96

Způsob přípravy tablet obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu (XIa)

Složky tablety	Množství v mg na 200 mg tabletu
2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion	1—50
škrob	99—75
laktosa	90—65
talek	8
stearan hořečnatý	2

Účinná látka, škrob a laktosa se smísí, slisují a jádra se granulují. Ke zgranulované směsi se přidá talek a stearan hořečnatý a směs se tabletuje na tablety o hmotnosti 0,200 g. Každá tableta obsahuje 1 až 50 mg účinné látky.

Příklad 97

Příklad způsobu přípravy orálních suspenzí, obsahujících různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetátu (XIc).

Složky suspense	100 ml suspense (hmotnost/objem)
2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát	0,010—0,5
tragant	0—3
glycerol	3
Tween 80	0,1
sacharosa	50
Methylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
aromatické látky a barviva	9,5
destilovaná voda	q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě aromatických suspenzí.

Příklad 98

Příklad způsobu přípravy suspense pro injekční aplikaci, obsahující různá množství 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-1,4-dien-3,20-dion-21-acetátu (XIc).

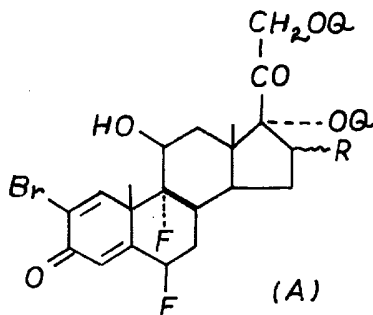
Složky suspense	100 ml suspense (hmotnost/objem)
2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-21-acetát	0,5—10
sodná sůl karboxymethylcelulose (CMC)	0,75
chlorid sodný	0,65
Polysorbát 80	0,04
benzylalkohol	0,9
destilovaná voda	q.s. ad 100

Jednotlivé složky se smísí a zpracují způsobem obvyklým při přípravě sterilních suspenzí obsahujících účinnou látku ve velmi jemných částech.

Farmaceutické přípravky obsahující jiné sloučeniny podle vynálezu lze připravit stejným způsobem, jak bylo popsáno ve shora uvedených příkladech 91 až 98, za použití kterékoliv shora vyjmenované specifické sloučeniny obecného vzorce A místo v uvedených příkladech použitých účinných sloučenin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

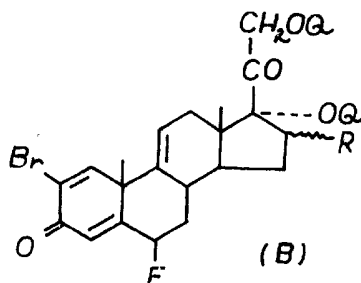
Způsob výroby nových 2-brom-6 β ,9 α -difluor-pregna-1,4-dien-3,20-dionů nebo jejich 17,21-esterů, 17,21-alkylorthoesterů nebo 17,21-cyklických acetalů nebo ketalů, obecného vzorce A



v němž

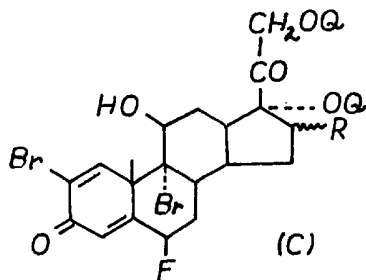
Q znamenají jednotlivě atom vodíku nebo acylový zbytek se 2 až 12 atomy uhlíku, nebo obě skupiny OQ tvoří spolu cyklický ketal se 2 až 12 atomy uhlíku, acetal se 2 až 12 atomy uhlíku nebo alkylorthoester se 2 až 12 atomy uhlíku,

R znamená atom vodíku nebo skupinu α -OQ, v níž Q má shora uvedený význam, a farmaceuticky vhodných solí nebo esterů sloučenin obecného vzorce A, v nichž Q znamená zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy uhlíku nebo anorganické kyseliny, vyznačující se tím, že se 2-brom-6 β -fluor-17,21-dihydroxy-pregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion-17,21-diester, 17,21-alkylorthoester nebo 17,21-cyklický acetal nebo ketal obecného vzorce B



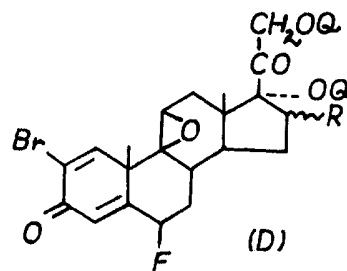
v němž

Q a R mají shora uvedený význam, uvede v reakci s kyselinou bromnou za vzniku 2,9-dibrom-6 β -fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-17,21-diesteru, 17,21-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu, obecného vzorce C



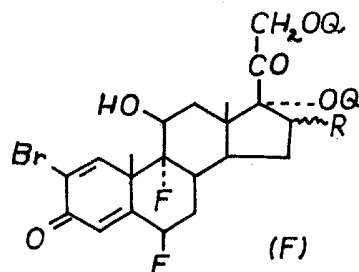
v němž

Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina obecného vzorce C, v němž Q značí zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy uhlíku nebo zbytek anorganické kyseliny, popřípadě převede na farmaceuticky vhodné soli nebo estery, na sloučeninu vzorce C se potom působí roztokem uhličitanu alkalického kovu za vzniku 9,11-epoxidu 2-brom-6 β -fluor-9 β ,11 β -oxid-17,21-dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu a jeho 17,21-diesteru, 17,21-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu obecného vzorce D



v němž

Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina obecného vzorce D nechá reagovat s fluorovodíkem za vzniku 2-brom-6 β ,9 α -difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dionu a jeho 17,21-diesteru, 17,21-alkylorthoesteru nebo 17,21-cyklického acetalu nebo ketalu obecného vzorce F



v němž

Q a R mají shora uvedený význam, načež se sloučenina vzorce F, v němž Q značí zbytek karboxylové kyseliny se 2 až 12 atomy uhlíku nebo zbytek anorganické kyseliny, popřípadě převede na farmaceuticky vhodné soli nebo estery.