



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.11.1973 (P. 166523)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.1975

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07c 169/26

Int. Cl.² C07J 5/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Czesława Danuta Księżny, Henryk Salwa, Maria Skibińska, Romana Jaworska, Józefa Korbel, Stefan Łabędzki, Krystyna Łubisz, Stefan Włodarczyk, Urszula Kraska

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

**Sposób wytwarzania 21-piwalanów
9 β , 11 β -epoksydowych pochodnych serii pregnanu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 21-piwalanów 9 β , 11 β -epoksydowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne. Związki te otrzymuje się z 11 α , 21-dwuhydroksypochodnych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne.

Są to związki stosowane jako produkty pośrednie w syntezie substancji biologicznie czynnych np. w syntezie znanego leku przeciwzapalnego 21-piwalanu 6 α , 9 α -dwufluoro-16 α -metylo-11 β , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu to jest 21-piwalanu flumetazonu.

Znane są sposoby wytwarzania niektórych produktów pośrednich w syntezie 21-piwalanów 9 β , 11 β -epoksydowych pochodnych serii pregnanu, między innymi znany jest z opisu patentowego francuskiego nr 1 560 952, sposób wytwarzania 21-piwalanów 9(11)-dehidropochodnych z 11 β , 21-dwuhydroksylowych pochodnych, polegający na estryfikacji grupy hydroksylowej w pozycji 21 bezwodnikiem lub chlorkiem kwasu piwalowego w pirydynie i następnie na dehydratacji, otrzymanego 21-monoestru w pozycji 9(11) chlorkiem tionylu w pirydynie. Proces ten jest stosunkowo łatwy do

2

przeprowadzenia ze względu na dużą różnicę reaktywności grup hydroksylowych w pozycji 11 β i 21 wobec czynników acylujących.

W przeciwieństwie do 11 β , 21-dwuhydroksylowych pochodnych, w związkach 11 α , 21-dwuhydroksylowych znacznie trudniej przeprowadzić selektywną acylację grupy hydroksylowej w pozycji 21 ze względu na małą różnicę reaktywności grup hydroksylowych w pozycji 11 α i 21 wobec czynników acylujących.

Sposób selektywnej estryfikacji 11 α , 21-dwuhydroksylowych pochodnych podaje opis patentowy francuski nr 1 561 884. Estryfikację 11 α , 21-dwuhydroksylowych pochodnych prowadzi się działaniem na nie bezwodnika kwasu piwalowego w rozpuszczalniku niemieszącym się z wodą, np. w chlorku etylenu.

Jak wykazały nasze prace badawcze 21-piwalan 9 β , 11 β -epoksydowej pochodnej o wzorze ogólnym 1 można otrzymać sposobem według wynalazku z 11 α , 21-dwuhydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 2, z dobrą wydajnością. Przebieg reakcji przedstawiono na załączonym schemacie.

W sposobie według wynalazku uzyskuje się selektywną estryfikację grupy 21-hydroksylowej związku o wzorze ogólnym 2, która zachodzi zarówno przy użyciu niewielkiego nadmiaru chlorku piwaloilu w środowisku aminy trzeciorzędowej, np. w pirydynie, jak też przy użyciu bezwodnika kwasu piwalowego w niższym ketonie, np. w acetonie,

wobec soli słabych kwasów i metali alkalicznych, w wyniku czego otrzymuje się 21-monopiwalan 11 α -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 3 z wysoką wydajnością rzędu 95—99% wydajności teoretycznej. Związek ten następnie poddaje się działaniu chlorku alkilo- lub arylo-sulfonowego i uzyskuje się 21-piwalan 11 α -alkilo- lub arylo-sulfonowej pochodnej o wzorze ogólnym 4, który jest związkiem nowym.

W sposobie według wynalazku, w przypadku, gdy reakcję estryfikacji grupy hydroksylowej w pozycji 21, prowadzi się w środowisku trzeciorzędowej aminy, estryfikację grupy 11 α -hydroksylowej chlorkiem alkilo- lub arylo-sulfonowym prowadzi się bez wyodrębniania 21-monopiwalanu o wzorze ogólnym 3 ze środowiska reakcji. Reakcja przebiega z dobrą wydajnością, rzędu około 95% wydajności teoretycznej, przy równoczesnym uproszczeniu procesu, zmniejszeniu ilości przejść z dwóch do jednego.

Ponadto nieoczekiwanie okazało się także, że przez zastosowanie nowych warunków cis eliminacji kwasów alkilo- lub arylo-sulfonowych z pozycji 9(11), polegających na zastosowaniu wodnych roztworów niższych kwasów organicznych, wobec soli niższych kwasów organicznych z metalami alkalicznymi, uzyskuje się znaczne zwiększenie jednokierunkowości reakcji prowadzącej do otrzymania 21-piwalanów 9(11)-dehydropochodnej o wzorze ogólnym 5, w porównaniu ze znanymi metodami dotyczącymi 21-octanów. 21-piwalany 9 β , 11 β -epoksydowych pochodnych serii pregnanu można otrzymać z 9(11)-dehydropochodnych prowadząc w znany sposób hydrobromowanie w pozycji 9 β , 11 β - a następnie podnosząc odpowiednio pH mieszaniny reakcyjnej, przy czym nawet bardzo silne jej zalkalizowanie nie powoduje hydrolizy funkcji estrowej przy węglu w pozycji 21, tak jak to ma miejsce w przypadku 21-octanów i otrzymuje się 9 β , 11 β -epoksydową 21-piwalan o wzorze 1.

Proces według wynalazku, jak przedstawiono na załączonym schemacie przebiega kilkietapowo. Najpierw 11 α , 21-dwuhydroksylową pochodną steroidową o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne, poddaje się korzystnie reakcji z chlorkiem piwaloilu w pirydynie, następnie dodaje się do mieszaniny chlorek alkilo- lub arylosulfonowy, korzystnie chlorek metano- lub p-toluenosulfonowy, w celu bezpośredniego otrzymania 21-piwalanu 11 α -alkilo- lub 11 α -arylo-sulfonianu związku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, R_3 jest grupą alkilo- lub arylosulfonową a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne. Powyższą reakcję można również przeprowadzać dwuetapowo przez zadanie 11 α , 21-dwuhydroksylowej pochodnej steroidowej o wzorze ogólnym 2 chlorkiem piwaloilu w pirydynie po czym wyodrębnia się 21-piwalan 11 α -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 3 i następnie zadaje się w pirydynie chlorkiem alkilo- lub arylosulfonowym i otrzymuje związek o wzorze ogólnym 4.

21-piwalan 11 α -hydroksylowej pochodnej steroidowej określonej powyżej, o wzorze ogólnym 3 można również otrzymać w wyniku reakcji 11 α , 21-dwuhydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 2 z bezwodnikiem kwasu piwalowego wobec soli słabych kwasów i metali alkalicznych w środowisku niższych ketonów alifatycznych, a następnie estryfikuje się go w opisany powyżej sposób chlorkami alkilo- lub arylosulfonowymi i otrzymuje się wyżej określony 21-piwalan 11 α -alkilo- lub arylo-sulfonowy o wzorze ogólnym 4.

Otrzymany 21-piwalan 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonowy o wzorze ogólnym 4 ogrzewa się w środowisku wodnego roztworu niższego kwasu organicznego wobec soli kwasu organicznego i metalu alkalicznego i otrzymuje się 21-piwalan 9(11)-dehydropochodnej steroidowej o wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne. Otrzymany związek o wzorze 5 następnie poddaje się w znany sposób działaniu związku będącego źródłem dodatniego jonu bromowego, korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny w środowisku rozpuszczalnika organicznego z grupy ketonów, cyklicznych eterów lub trzeciorzędowych alkoholi, korzystnie w acetonie wobec wodnego roztworu kwasu nadchlorowego. Po zakończeniu hypobromowania nie wyodrębnia się otrzymanej bromohydryny o wzorze 6, ale alkalizuje się mieszaninę ługiem sodowym, przy czym korzystnie jest w trakcie alkaliczowania stosować znany sposób pomiaru stężenia jonów wodorowych mierząc potencjał elektrody szklanej wobec kalomelowej zanurzonych w mieszaninie reakcyjnej. Według wynalazku dla uzyskania 9 β , 11 β -epoksydowej pochodnej w postaci niezhydrolizowanej w pozycji 21 należy stosować potencjały powyżej +300 mV, korzystnie +350 mV. Potencjał ten należy utrzymać przez 30 do 60 minut, korzystnie przez 45 minut dodając przez cały czas ług sodowy do mieszaniny reakcyjnej, po czym otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się z mieszaniny po reakcyjnej.

Przykład I. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu.

a) 21-piwalan 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu. Do zawiesiny 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu w 16 ml suchej pirydyny dodano 0,8 ml chlorku piwaloilu i mieszano w temperaturze 15—25°C w czasie 2 godzin. Następnie dodano 1,0 ml chlorku metanosulfonowego i kontynuowano mieszanie w ciągu 1,5 godziny. Mieszaninę wylano na lód, zobojętniono stężonym kwasem solnym, osad odsączono, przemyto wodą, ługiem sodowym i wodą. Po wysuszeniu otrzymano 2,78 g (98,5% wydajności teoretycznej) 21-piwalanu 11 α -mesylanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 134—138°C, $\lambda_{\text{H}}^{\text{C}^{\text{OH}}}$ 234 μm , $E_{\text{D}}^{1\%}$ 262, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 75,3^\circ$ (1%, CHCl_3).

Po krystalizacji powyższego produktu z chloroformu i etanolu otrzymano czysty związek o nastę-

pujących własnościach: temperatura topnienia 147—150°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 280, $[\alpha]_D^{21} + 77,1^\circ$ (1%, CHCl_3)

b) 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Do roztworu 2,8 g octanu sodowego w 56 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego dodano 2,78 g związku (otrzymanego w punkcie a) i ogrzewano do wrzenia przez 20 minut. Następnie do mieszaniny dodano 10 ml wody, po schłodzeniu odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,9 g (82,7% wydajności teoretycznej) 21-piwalanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu o temperaturze topnienia 241—244°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 348, $[\alpha]_D^{20} + 80,4^\circ$ (1%, CHCl_3).

Z przesączu i wody pochodzącej z przemycia osadu wyodrębniono drugi rzut osadu, z którego przez krystalizację z kwasu octowego otrzymano dodatkowo 50 mg właściwego produktu.

c) 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -spoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu. 1,95 g związku (otrzymanego w punkcie b), rozpuszczonego w 78 ml dioksanu, mieszano w ciągu 2 godzin z 7,8 ml 0,5 n kwasu nadchlorowego i 1,8 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny, następnie zakończono reakcję przez dodanie 3,9 ml 10%-owego wodnego roztworu siarczyny sodowego. Do mieszaniny dodano 47 ml wody oraz 2 n roztwór wodorotlenku sodowego do osiągnięcia potencjału elektrody szklanej wobec kalomelowej w mieszaninie reakcyjnej + 330 mV. Potencjał ten utrzymywano następnie przez 40 minut, dodając w miarę potrzeby ług sodowy, po czym zobojętniono mieszaninę 50%-owym kwasem octowym i oddestylowano dioksan. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,96 g (98% wydajności teoretycznej surowego produktu, który przekrystalizowano z etanolu i uzyskano 1,5 g 21-piwalanu 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu o temperaturze topnienia 200—202°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 272, $[\alpha]_D^{20} + 45,2^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład II. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu

a) 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu. 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu rozpuszczono w 20 ml suchej pirydyny, dodano 0,8 ml chlorku piwaloilu i utrzymywano mieszaninę w temperaturze -5° — 0°C w ciągu 10 godzin. Następnie dodano lód, zobojętniono stężonym kwasem siarkowym, odsączono wytrącony osad i przemyto wodą. Po wysuszeniu otrzymano 2,4 g (99% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w tytule o następujących własnościach: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236—238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 298, $[\alpha]_D^{20} + 77,9^\circ$ (1%, CHCl_3).

Próbka przekrystalizowana z acetonu — wykazywała następujące własności: temperatura topnienia 236—243°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 236—238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 308, $[\alpha]_D^{20} + 81^\circ$ (1%, CHCl_3).

b) 21-piwalan 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu. Do 2,4 g wyżej otrzymanego 21-piwalanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu w 19,2 ml suchej pirydyny dodano 1,2 ml chlorku metanosulfonowego i mieszaninę utrzymywano w temperaturze około 0°C w czasie 24 godzin. Wyodrębnianie produktu prowadzono w sposób opisany w przykładzie I a. Otrzymano 2,75 g związku wymienionego w tytule (punktu b) o temperaturze topnienia 134—138°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 254, $[\alpha]_D^{20} + 75,5^\circ$ (1%, CHCl_3).

c) 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 2,75 g otrzymanej (w punkcie b) 11 α -mesylowej pochodnej prowadzono analogicznie jak w przykładzie I b, z tym, że użyto 5,5 g octanu sodowego i 88 ml 90% wodnego roztworu kwasu octowego i ogrzewano mieszaninę do wrzenia w ciągu 15 minut. Otrzymano 1,9 g związku wymienionego w tytule (punktu c) o własnościach podanych w przykładzie I b.

d) 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3, 20-dionu. Reakcję hydobromowania i cyklizację prowadzono w warunkach opisanych w przykładzie I c. Otrzymano 1,48 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w przykładzie I c.

Przykład III. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3, 20-dionu.

a. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3, 20-dionu. Do zawiesziny 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3, 20-dionu w 40 ml acetonu dodano 5 ml bezwodnika kwasu piwalowego i 0,5 g piwalanu potasowego po czym utrzymywano mieszaninę w temperaturze wrzenia przez 1 godzinę. Następnie dodano 10 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewano w temperaturze 30°C w czasie 0,5 godziny. Po dodaniu 40 ml wody schłodzono zawiesinę do temperatury pokojowej, odsączono osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2,2 g związku wymienionego w tytule punktu a.

b. 21-piwalan, 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3, 20-dionu. Do 2,2 g związku otrzymanego powyżej dodano 14 ml pirydyny i 0,9 ml chlorku metanosulfonowego i mieszaninę utrzymywano w temperaturze 15 — 25°C w czasie 2 godzin. Produkt reakcji izolowano w sposób opisany w przykładzie I a. Otrzymano 2,5 g związku wymienionego w tytule (punktu b) o własnościach podanych w przykładzie II b. Dalsze reakcje to znaczący otrzymywanie 9(11)-dehydropochodnej i następnie 9 β , 11 β -epoksydowej pochodnej prowadzono w sposób opisany w przykładzie I b i I c. Otrzymano 1,3 g 21-piwalanu 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3, 20-dionu o własnościach podanych w przykładzie I c.

Przykład IV. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3, 20-dionu.

a. 21-piwalan, 11 α -tosylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3, 20-dionu. Do roztworu 1,5 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-4-pregnen-3, 20-dionu w 12 ml suchej pirydyny dodano 0,6 ml chlorku piwaloilu i mieszano zawiesinę w temperaturze 15–25°C 1,5 godziny. Następnie dodano 3,0 g chlorku p-toluenosulfonowego i utrzymywano mieszaninę w temperaturze około 0°C w czasie 48 godzin, po czym wylano mieszaninę na lód z 10 ml stężonego kwasu siarkowego, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą, ługiem sodowym i wodą. Otrzymano 2,35 g (98% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w tytule punktu a o następujących własnościach: temperatura topnienia 170,5–172°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 228 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 411 $[\alpha]_D^{20} + 72,7^\circ$ (1%, CHCl_3). Próbka przekrystalizowana z etanolu-chloroformu wykazywała następujące własności: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 228 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 421, $[\alpha]_D^{20} + 74,2$ (1%, CHCl_3).

b. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu. Do roztworu 1,15 g octanu sodu w 46 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego dodano 2,35 g związku otrzymanego w punkcie a i ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 60 minut. Do mieszaniny dodano wodę, oziębiono ją, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 1,5 g (88% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w tytule w punkcie b o następujących własnościach: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 234–236 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 320, $[\alpha]_D^{20} + 80,1^\circ$ (1%, CHCl_3).

c. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-4-pregnen-3,20-dionu. Użyto 1,50 g 21-piwalanu 6 α -fluoro-16 α -metylo-17, 21-dwuhidroksy-4,9(11)-pregnadien-3,20-dionu i postępowano jak w przykładzie I c. Otrzymano po krystalizacji 1,16 g związku wymienionego w tytule.

Przykład V. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

a. 21-piwalan 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu poddano reakcji w sposób opisany w przykładzie I a i otrzymano 2,75 g (98% wydajności teoretycznej) produktu wymienionego w tytule (punktu a) o temperaturze topnienia 176–179°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 242 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 332, $[\alpha]_D^{20} + 65^\circ$ (1%, CHCl_2).

Po krystalizacji z 95% wodnego roztworu etanolu otrzymano chromatograficznie czysty związek o temperaturze topnienia 179–180°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 242 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 343, $[\alpha]_D^{20} + 69^\circ$ (1%, CHCl_3).

b. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Do roztworu 5,5 g octanu sodowego w 69 ml 80% roztworu kwasu octowego dodano 2,75 g wyżej otrzymanego związku i ogrzewano mieszaninę w temperaturze wrzenia przez 4 godziny. Następnie dodano wodę, zawiesinę oziębiono, wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Otrzymano 2 g (88,2% wydajności teoretycznej) produktu wymienionego w tytule (punktu b) o tem-

peraturze topnienia 229–234°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 342, $[\alpha]_D^{20} + 30,8^\circ$ (1%, CHCl_3). Próbka przekrystalizowana z chloroformu — kwasu octowego wykazywała następujące własności: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{CH}}$ 238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 357, $[\alpha]_D^{20} + 32,5^\circ$ (1%, CHCl_3).

c. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Użyto 2 g związku otrzymanego w punkcie b i postępowano jak w przykładzie I c, z tym, że reakcję prowadzono w acetonie i przy cyklizacji utrzymywano w mieszaninie potencjał +350 mV w ciągu 45 minut. Otrzymano 1,95 g surowego produktu (94,5% wydajności teoretycznej), z którego po krystalizacji z chloroformu i etanolu uzyskano 1,55 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 209–214°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 248 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 330, $[\alpha]_D^{20} + 47^\circ$ (1%, CHCl_3).

Przykład VI. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

a. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Do 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu w 16 ml suchej pirydyny dodano 0,8 ml chlorku piwaloilu i mieszano w temperaturze 15–25°C w czasie 2 godzin. Następnie wylano mieszaninę na lód zmieszany z 12 ml stężonego kwasu siarkowego, wytrącony osad odsączono, przemyto go wodą i metanolem. Otrzymano 2,4 g (99% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w tytule punktu a o następujących własnościach: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 244 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 361, $[\alpha]_D^{20} + 54,2^\circ$ (0,5%, 95% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

b. 21-piwalan 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. 2,4 g związku otrzymanego w punkcie a poddano reakcji w sposób opisany w przykładzie III b, z tym, że po wylaniu mieszaniny na lód produkt izolowano na drodze ekstrakcji mieszaniny chloroformem. Ekstrakt przemyto kwasem solnym, ługiem sodowym i wodą i zagęszczono prawie do sucha, dodano 10 ml eteru naftowego i ogrzewano do wrzenia. Następnie schłodzono zawiesinę i odsączono osad, przemyto eterem naftowym i wysuszono. Otrzymano 2,7 g (97% wydajności teoretycznej) 11 α -mesylowej pochodnej o temperaturze topnienia 182–184°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 242 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 339, $[\alpha]_D^{20} + 69,6^\circ$ (1%, CHCl_3).

c. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy 1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. 2,7 g związku otrzymanego w punkcie b poddano reakcji w sposób analogiczny jak w przykładzie V b, z tym, że stosowano 54 ml 70% kwasu octowego i 2,7 g octanu potasowego. Reakcję prowadzono przez 5 godzin. Po oziębieniu zawiesiny, odsączeniu osadu i wysuszeniu otrzymano 1,9 g 9(11)-dehydropochodnej o temperaturze topnienia 227–239°C, $[\alpha]_D^{20} + 32,7^\circ$ (1%, CHCl_3), $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238 μm , $E_1^{1\% \text{cm}}$ 348.

d. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhidroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Z 1,9 g 9(11)-dehydropochodnej uzyskano w sposób opisany w przykładzie V c 1,45 g zwią-

ku wymienionego w tytule o własnościach podanych w cytowanym przykładzie.

Przykład VII. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

a. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Do zawiesiny 1 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu w 20 ml acetonu dodano 3 ml bezwodnika kwasu piwalowego i po ogrzaniu mieszaniny do temperatury 45–50°C dodano 0,4 g bezwodnego węglanu potasowego. Mieszaninę utrzymywano w powyższej temperaturze przez 3 godziny. Następnie odparowano częściowo aceton i po oziębieniu do 5–10°C odsączono produkt, przemyto go eterem naftowym i wysuszono. Otrzymano 1,15 g związku wymienionego w tytule punktu a o następujących własnościach: $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 244 μm , $E_1^{1\%}$ 390, $[\alpha]_D^{20} + 55,6^\circ$ (0,5%, 95% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

b. 21-piwalan, 11 α -mesylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu otrzymano ze związku otrzymanego w punkcie a analogicznie jak opisano w przykładzie II b lub III b. Uzyskano 1,26 g produktu o własnościach podanych w przykładzie VI b.

c. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Rozkład 1,26 g 11 α -mesylowej pochodnej otrzymanej wyżej prowadzono analogicznie jak w przykładzie V b lub VI c i otrzymano 0,85 g produktu o własnościach: temperatura topnienia 233–238°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238 μm , $[\alpha]_D^{20} + 30,7$ (1%, CHCl_3), $E_1^{1\%}$ 359.

d. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu otrzymano prowadząc reakcję hydobromowania i cyklizacji w warunkach podanych w przykładzie V c. Jako rozpuszczalnik organiczny stosowano dioksan lub aceton. Uzyskano 0,8 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z chloroformu i etanolu otrzymano 0,65 g czystego produktu o własnościach podanych w przykładzie V c.

Przykład VIII. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu.

a. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Z 2 g 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu w analogicznych warunkach jak podano w przykładzie VI a lub VII a otrzymano 2,4 g 21-monoestrowej pochodnej o własnościach podanych w cytowanych przykładach.

b. 21-piwalan, 11 α -tosylan 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu. Związek ten można otrzymać od razu z 6 α -fluoro-16 α -metylo-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV a albo jak następuje: do roztworu 2,4 g związku otrzymanego w punkcie a rozpuszczonego w 12 ml suchej pirydyny dodano 3,6 g chlorku p-toluenosulfonowego i utrzymywano mieszaninę w temperaturze 0–5°C przez okres 48 godzin. Następnie mieszaninę wylano na lód zmie-

szany z 8 ml stężonego kwasu siarkowego, odsączono osad, przemyto wodą, ługiem sodowym, wodą i metanolem. Otrzymano 3,1 g (98% wydajności teoretycznej) produktu wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 135(164–166°C, CH_3OH maks 232 μm , $E_1^{1\%}$ 386, $[\alpha]_D^{20} + 71,0$ (1% CHCl_3).

c. 21-piwalan 6 α -fluoro-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4,9(11)-pregnatrien-3,20-dionu. Reakcję rozkładu 3,1 g wyżej otrzymanej pochodnej tosyłowej prowadzono analogicznie jak w przykładzie V b z tym, że stosowano 90% kwas octowy. Otrzymano 1,9 g (84% wydajności teoretycznej) związku wymienionego w powyższym tytule o własnościach podanych w przykładzie V b.

d. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-16 α -metylo-17 α , 21-dwuhydroksy-1,4-pregnadien-3,20-dionu uzyskano z 1,9 g $\Delta^{9(11)}$ -pochodnej otrzymanej w punkcie c prowadząc reakcję w warunkach podanych w przykładzie V c. Po krystalizacji uzyskano 1,58 g związku wymienionego w tytule o własnościach podanych w cytowanym przykładzie.

Przykład IX. 21-piwalan 6 α -fluoro-9 β , 11 β -epoksy-17 α , 21-dwuhydroksy-4-pregnen-3,20-dionu. Z 2 g 6 α -fluoro-11 α , 17 α , 21-trójhdroksy-4-pregnen-3,20-dionu w wyniku reakcji prowadzonych w warunkach analogicznych do podanych w przykładach I–IV z tym, że cyklizację odpowiedniej 9 α , 11 β -bromohydryny prowadzono przy potencjale +320 mV w czasie 45 minut, otrzymano 1,97 g surowego produktu, z którego po krystalizacji z chloroformu i metanolu uzyskano 1,58 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 229,5–231°C, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 238 μm , $E_1^{1\%}$ 302.

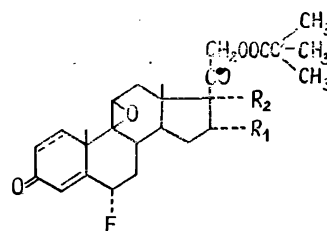
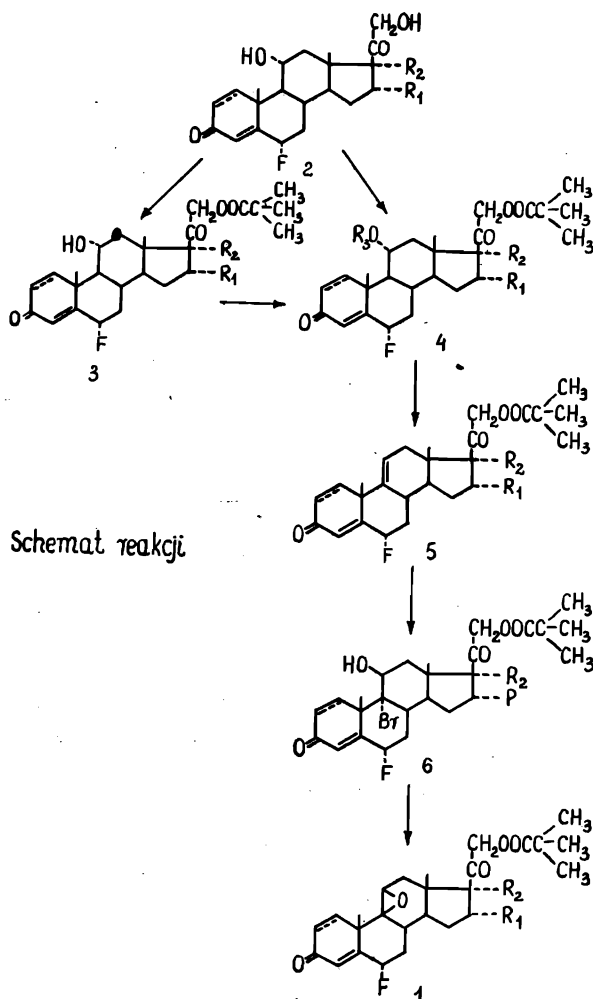
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 21-piwalanów 9 β , 11 β -epoksydowych pochodnych steroidowych serii pregnanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a wiązanie między C-1 i C-2 jest pojedyncze lub podwójne z 11 α , 21-dwuhydroksylowych pochodnych steroidowych o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne, **znamienny tym**, że 11 α , 21-dwuhydroksylową pochodną o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne albo zadaje się chlorkiem piwaloilu w aminie trzeciorzędowej pirydynie w wyniku czego otrzymuje się 21-piwalan 11 α -hydroksylowej pochodnej steroidowej o wzorze ogólnym 3, po czym korzystnie bez wyodrębnienia z mieszaniny reakcyjnej zadaje się go chlorkiem alkilo- lub arylosulfonowym w wyniku czego otrzymuje się 21-piwalan 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonowej pochodnej steroidowej o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne, natomiast R_3 oznacza rodnik alkilo- lub arylosulfonowy, korzystnie grupę mesylo- lub p-tosylową, albo zadaje się bezwodnikiem

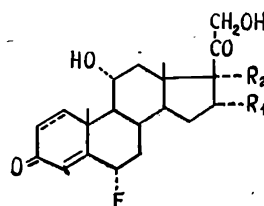
kwasu piwalowego w środowisku niższego ketonu alifatycznego np. acetonu wobec soli słabego kwasu z metalem alkalicznym, w wyniku czego otrzymuje się 21-piwalan 11 α -hydroksylowej pochodnej o wzorze ogólnym 3, który następnie zadaje się chlorkiem alkilo- lub arylosulfonowym w środowisku aminy trzeciorzędowej np. pirydyny otrzymując 21-piwalan 11 α -alkilo- lub 11 α -arylosulfonowej pochodnej steroidowej o wzorze ogólnym 4, po czym otrzymany związek ogrzewa się w środowisku wodnego roztworu niższego kwasu organicznego wobec soli niższego kwasu organicznego i metalu alkalicznego w wyniku czego otrzymuje się 21-piwalan 9(11)-dwydropochodnej o wzorze ogólnym 5, który następnie poddaje się w znany sposób działaniu związku będącego źródłem dodatniego jonu bromowego, korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny, w środowisku rozpusz-

czalnika organicznego z grupy ketonów, eterów cyklicznych estrów lub alkoholi trzeciorzędowych, korzystnie w acetonie, wobec roztworu kwasu nadchlorowego, po czym otrzymaną bromohydrynę o wzorze ogólnym 6, alkalizuje się, celem cykliczacji do 9 β , 11 β -epoksydowej pochodnej, roztworami alkaliów kontrolując stężenie jonów wodorowych, korzystnie potencjometrycznie w wyniku czego otrzymuje się 21-piwalan 9 β , 11 β -epoksydowej pochodnej serii pregnanu o wzorze ogólnym 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie a wiązanie między C-1 i C-2 jest odpowiednio pojedyncze lub podwójne alkalizuje się roztworami alkaliów korzystnie roztworami alkoholowymi lub wodnymi przy potencjałach powyżej 300 mV.



Wzór 1



Wzór 2