



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 165 938⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁷ C 07 J 41/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000116209/04, 23.06.2000
(24) Дата начала действия патента: 23.06.2000
(43) Дата публикации заявки: 27.04.2001
(46) Дата публикации: 27.04.2001
(56) Ссылки: ЕА 0014, 1997. ЕА 960066, 1997. GB 2160873, 1986. FR 2625505, 1984.
(98) Адрес для переписки:
249020, г. Обнинск Калужской обл., ул.
Гагарина, д.41, кв.25, Русинову М.Е.

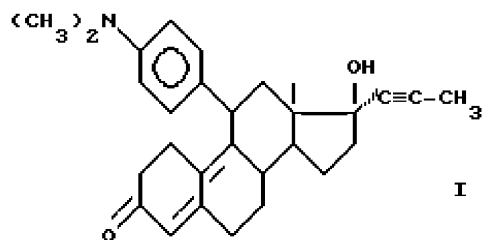
(71) Заявитель:
Насыбуллин Радик Равильевич,
Исмагилов Искандар Халиуллович
(72) Изобретатель: Русинов М.Е.,
Черторицкий Е.А.
(73) Патентообладатель:
Насыбуллин Радик Равильевич,
Исмагилов Искандар Халиуллович

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

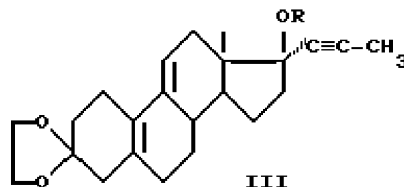
17 β-ГИДРОКСИ-11β-[4-(ДИМЕТИЛАМИНО)ФЕНИЛ]-17 α-(ПРОП-1-ИНИЛ)-ЭСТРА-4,9 -ДИЕН-3-ОНА

(57) Реферат:

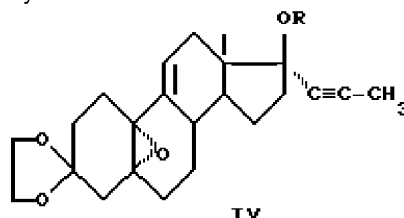
Изобретение касается
усовершенствования способа получения
17 β-гидроксиг-11β-[4-(диметиламино)фенил]-
-17α -(проп-1-инил)-эстра-
4,9-диен-3-она формулы I



Способ осуществляют взаимодействием
производного стероида с
4-диметиламинофенилмагнийбромидом в
присутствии катализатора в среде
тетрагидрофурана с последующим
выделением арилкетала стероида с
использованием насыщенного раствора
хлористого аммония, дегидратацией и
гидролизом в присутствии кислотного агента в
среде растворителя при комнатной
температуре с последующим выделением
целевого продукта, при этом окисление
производного стероида общей формулы III

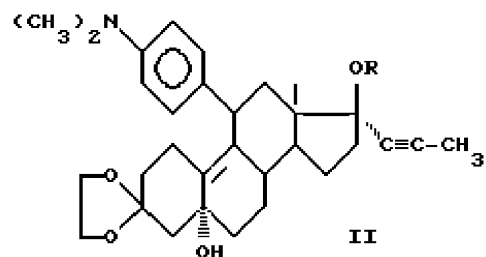


где а) R = H; б) R = трет -BuMe₂Si-,
проводят комплексом перекись водорода -
гексафторацетон в органическом
растворителе в присутствии хирального
межфазного катализатора
(N-бензилхиныйбромид) в мольном
отношении 1 : 2 : (0,03 - 0,10)
соответственно, и в присутствии пиридина.
После отделения органического слоя
выделяют с выходами 91 - 96,5 %, в
зависимости от R, соединение общей
формулы IV:



где R имеет вышеуказанные значения и
содержащее 5,10α- и 5,10β-изомеры в
соотношении (7,5 - 14,2): 1 соответственно,
в зависимости от R, которое подвергают
взаимодействию с
4-диметиламинофенилмагнийбромидом,
полученным реакцией

4-диметиламинофенилбромида с активной пиррофорной формой магния, в мольном соотношении 1 : 1,9 соответственно, в присутствии хлористой меди при 0 - 5°C. После отделения органического слоя выделяют образующийся арилкеталь стероида общей формулы II:



где R имеет вышеуказанные значения. Очищенный кристаллизацией II подвергают дегидратации 25%-ным раствором серной кислоты в ацетоне при мольном соотношении 1 : 1,67 : 8, соответственно, с последующим выделением целевого продукта путем обработки реакционного раствора водным раствором основания и фильтрацией выпавшего в осадок целевого продукта. Достигается высокий выход I (73,6%), считая на III. 2 з.п. ф-лы.

RU 2165938 C1

RU 2165938 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 165 938** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 J 41/00**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000116209/04, 23.06.2000

(24) Effective date for property rights: 23.06.2000

(43) Application published: 27.04.2001

(46) Date of publication: 27.04.2001

(98) Mail address:
249020, g. Obninsk Kaluzhskoj obl., ul.
Gagarina, d.41, kv.25, Rusinovu M.E.

(71) Applicant:
Nasybullin Radik Ravil'evich,
Ismagilov Iskadar Khaliulloovich

(72) Inventor: Rusinov M.E.,
Chertorizhskij E.A.

(73) Proprietor:
Nasybullin Radik Ravil'evich,
Ismagilov Iskadar Khaliulloovich

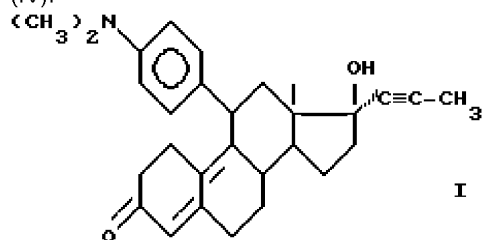
(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF 17 β -HYDROXY-11 β -[4-(DIMETHYLAMINO)-
-PHENYL]-17 α -(PROP-1-INYL)-ESTRA-4,9-DIENE-ONE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, steroids, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to improvement of method of synthesis of

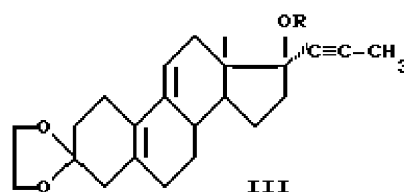
17 β -hydroxy-11 β -[4-(dimethylamino)phenyl]-17 α -(prop-1-ynyl)-estra-4,9-diene-3-one of the formula (I): 17 β . Method is carried out by interaction of steroid derivative with 4-dimethylaminophenyl- magnesium bromide in the presence of catalyst in medium of tetrahydrofuran followed by isolation of steroid arylketal using ammonium chloride saturated solution, dehydration and hydrolysis in the presence of acid agent in medium of solvent at the room temperature followed by isolation of the end product. Oxidation of steroid derivative of the general formula (III): 11 β where a) R is H; b) R is tert.-Bu-17 α

is carried out with complex hydrogen peroxide/hexafluoroacetone in organic solvent in the presence of chiral interphase catalyst N-benzyl- quinium bromide in the mole ratio 1:2:(0.03-0.10), respectively, in the presence of pyridine. After separation of organic layer the compound of the formula (IV):



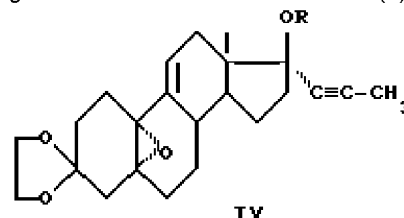
is isolated with yields 91-96.5% depending on R where R has the above indicated values

and 5,



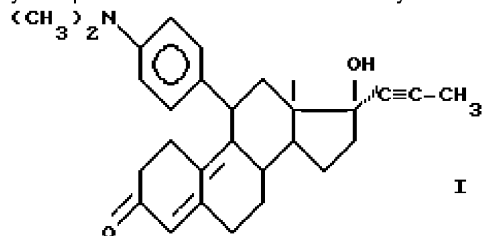
and 5, Me₂Si-containing isomers in the ratio (7.5-14.2): 1, respectively, depending on R, and this compound is subjected for interaction with

4-dimethylaminophenyl-magnesium bromide synthesized by reaction of 4-dimethylaminophenyl bromide with pyrophore form of magnesium in the mole ratio 1:1.9, respectively, in the presence of copper chloride at 0-5 C. After separation of organic layer steroid arylketal of the general formula (II):



R has the above indicated values is isolated. Compound II purified by crystallization is subjected for dehydration with 25% solution of sulfuric acid in acetone in the mole ratio 1: 1.67: 8, respectively, followed by isolation of the end product by treatment of reaction solution with the base aqueous solution and filtration of precipitated end product. The yield of (I) is 73.6% as measured for compound (III). EFFECT: improved method of synthesis, increased yield. 3 cl, 1 dwg, 10 ex

Изобретение касается усовершенствования способа получения 17



-гидрокси-11 α -[4-(диметиламино)фенил]
-17 β -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она
формулы I

α -

Впервые соединение I получено фирмой Руссель-Уклаф [1]. Соединение I применяется в медицинской практике как средство для прерывания беременности на ранних сроках [2] и известно под международным названием мифепристон, RU-486 [3].

Способ получения I [5] предусматривает кислотный гидролиз соединения IIa или его триметилсилилового эфира и дегидратацию их под действием разбавленной (15-25%) водной серной кислоты в ацетоне или другом низшем кетоне, с выходом целевого продукта 96-97%. Соединение IIa или его триметилсилиловый эфир (IIa) получают взаимодействием соединения IVa, или, соответственно, его триметилсилилового эфира (IVb) (содержащих 5,10 α/β и 5,10 α/β эпоксизомеры в соотношении (3,4-3,9): 1) с 4-диметиламинофенилмагнийбромидом при мольном соотношении 1: (2,5-3,5) в присутствии хлористой меди в среде тетрагидрофурана при 0 - 10°C. Образующийся арилкеталь стероида формулы II (а, в) выделяют путем обработки полученной реакционной массы насыщенным водным раствором аммония хлористого, отделения органического слоя с последующим концентрированием его и фильтрацией кристаллического осадка, который промывают водным тетрагидрофураном, сушат и получают II (а, в) с выходами 81,5 и 75% теор. считая на 5,1 α/β эпоксизомер, соответственно. Соединение IV (а, в) получают окислением стероида формулы IIIa или его триметилсилилового эфира (IIIb) комплексом гексахлорацетон-перекись водорода в присутствии фосфатного буфера с pH 7 (окислительная система А) или комплексом гексафторацетон-перекись водорода в присутствии пиридина (окислительная система Б) в хлористом метиле и при комнатной температуре. После обычного выделения технический продукт перекристаллизовывают из эфира и получают: IVa с выходом 72% теор. и соотношением β -изомеров 3,4:1 (способ А) и 3,76:1 (способ Б); IVb с выходом 95,8% от теор. и соотношением β -изомеров 3,76:1 (способ А) и 3,9:1 (способ Б).

Недостатком описанных методов получения соединения I является относительно невысокий выход целевого продукта в расчете на исходное соединение IIIa. Так, при синтезе через промежуточное соединение IVa (с указанным выше соотношением α -изомеров) выход I составляет 44,1%, считая на IIIa, а при синтезе через IVb - 53%, соответственно.

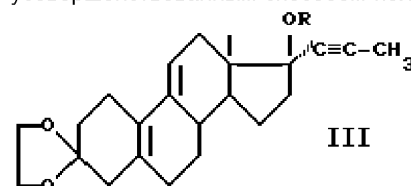
Целью изобретения является повышение

выхода целевого продукта, его качества и повышение рентабельности (экономичности) процесса.

Поставленная цель достигается усовершенствованным способом получения 17

5

10



-гидрокси-11 α/β -[4-(диметиламино)фенил]
-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она

формулы I, заключающимся в том, что производное стероида общей формулы III:

α

где а) R=H;

б) R-трет.-BuMe₂Si-,

окисляют комплексом перекись водорода-гексафторацетон в двухфазной системе вода-хлороформ с применением хирального межфазного катализатора, N-бензилхиныйбромида, в присутствии основания (например, пиридин или триэтиламин), при мольном соотношении стероид/катализатор 1:(0,03-0,1) и комнатной температуре. Органический слой отделяют и после обычной обработки выделяют технический продукт IV(а, б), с содержанием α -эпоксизомеров 7,5:1 для IVa, и 14,2:1 для IVб, соответственно. После перекристаллизации технического продукта из эфира получают кристаллический IV с выходом 91% от теор. для IVa и 96,5% от теор. для IVб, соответственно. Полученное таким образом соединение IV(а, б) подвергают действию

35

40

45

50

55

60

4-диметиламинофенилмагнийбромидом, полученному взаимодействием 4-диметиламинофенилбромида с активной пирофорной формой магния (получена известным способом [6] разложением комплекса магния с антраценом - Mg .C₁₄H₁₀.3ТГФ) в тетрагидрофуране, при мольном соотношении стероид/ArMgBr 1:1,9 в присутствии хлорида меди в среде тетрагидрофурана при 0-5°C. Образующийся арилкеталь II(а, б) с вышеуказанными R, выделяют обычным способом с выходом 97% от теор. для IIa и 79% от теор. для IIб, считая на β -изомеры IV(а, б). Гидролизом соединений II(а, б) известным способом [5] 25%-ной водной серной кислотой в среде ацетона получают целевой продукт I в виде кристаллического порошка с выходом 73,6% (IIa, R = H) и 65,6% (IIб, R = BuMe₂Si-) от теор., считая на исходное соединение IIIa, т.пл. 191,5-192,5°C, [α]_D = +139°.

Схема заявляемого способа получения целевого продукта I представлена в конце описания.

Промежуточное соединение IIIб в литературе не описано, строение установлено на основании данных масс и ПМР-спектров, физико-химические характеристики приведены в примере 5.

Заявляемый способ окисления соединений III(а, б), позволивший получить соединения IV(а, б) с содержанием 5,10 α - и 5,10 β -эпоксизомеров в соотношении 7,5: 1 и 14,2:1, соответственно впервые применен нами. Соответственно соединения IV(а, б) со

столь высоким содержанием α/β -изомеров впервые получены нами.

Способ получения вышеуказанных стероидных соединений IV(a, б) основан на присоединении пропина по 17-карбонильной группе стероида по известной в химии реакции Йоичи и последующей реакции эпоксидирования 5,10-двойной связи стероида [4].

Соединение формулы IIIa - исходное для синтеза I - получают взаимодействием 3,3-этилендиокси-эстра-5(10), 9(11)-диен-17-она (V) с пропинилмагнийбромидом по стандартной методике [5] с выделением 102 - 104% от теор. технического маслообразного продукта и содержанием основного вещества 95 - 97% и стероидных примесей не более 3 - 5%. Для получения IIIб соединение IIIa подвергают силилированию

трет-бутилдиметилхлорсиланом в смеси диметилформамид-этилацетат (3: 2) в присутствии кислотсвязывающего средства, например, пиридина, при комнатной температуре. Образующийся

17 α/β -(проп-1-инил)-17 α -трет-бутилдиметилсилилокси-3,3-этилендиокси-эстра-5(10), 9(11)-диен (IIIб) выделяют фильтрацией после отмывки водой, получая с выходом 96% (считая на содержание IIIa в техническом продукте). Соединения III(a, б) подвергают действию комплекса перекиси водорода-гексафторацетон в присутствии пиридина с применением хирального межфазного катализатора в хлороформе при комнатной температуре, с последующим выделением по обычной схеме соединений общей формулы IV.

Получают соединения общей формулы IV(a,б) с соотношением α - не менее чем 7,5: 1 для IVa и 14,2:1 для IVб, в виде бесцветных кристаллических веществ. Указанные соотношения определялись с помощью ПМР-спектроскопии по интенсивности сигналов винильных протонов при C₁₁.

Выход IVa (в расчете на IIIa) 91% от теор. (после перекристаллизации) и IVб - 96,5% (в расчете на IIIб) от теор.

Предпочтительней вести синтез I через соединение IVa несмотря на то, что соотношение α -изомеров в нем ниже, а именно 7,5:1, чем для соединения IVб, для которого это соотношение 14,2:1. Повышенный выход соединения IIa при взаимодействии IVa с 4-диметиламинофенилмагнийбромидом, по сравнению с выходом IIб при аналогичной обработке IVб, в целом компенсирует относительно пониженное

содержание α -изомера и обеспечивает более высокий выход целевого соединения I, в расчете на общее исходное соединение IIIa, на 8%.

Нижеследующие примеры иллюстрируют заявляемый способ.

Пример 1.

Получение

17 β -(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-5 α/β -10 δ -эпокси-эстра-9(11)-ен-17 α -ола (с добавлением 5% мольных межфазного катализатора).

Раствор 14,67 г технического IIIa (содержание основного вещества 98,5% по данным ТСХ, 40 ммоль) в 55 мл хлороформа

охлаждают до 0°C. При эффективном перемешивании, поддерживая температуру 0 $\pm$ 1,5°C, добавляют 0,75 мл пиридина, 0,92 мл гексафторацетона тригидрата, 8,1 мл (80,5 ммоль) 30%-ной перекиси водорода и 0,98 г (2 ммоль) N-бензилхиныйбромид. Смесь перемешивают при данной температуре 15 минут и затем 8 часов при комнатной температуре. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 45 мл хлороформа. Объединенную органическую фазу промывают 50 мл 10%-ного раствора тиосульфата натрия, 50 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия и 2 x 35 мл дистиллированной воды. Хлороформ упаривают в вакууме и получают 15,48 г (104,5% от теор. в расчете на IIIa) парафинообразного продукта IVa с соотношением α -изомеров, как 7,73:1 (по ПМР-спектру). Перекристаллизацией из эфира получают 13,47 г кристаллической окиси IVa (91% от теор. в расчете на IIIa) с тем же соотношением изомеров, что и в техническом продукте.

ПМР-спектр (CDCl₃, δ , м.д.) для 5,10 β окиси: 0,78 (с., Н метила в 18 позиции); 1,80 (с., Н метила в -C $\equiv$ C-CH₃); 3,88 (м., этиленакетала), 6,07 (м., Н при С в 11 позиции).

ПМР-спектр (CDCl₃, α , м.д.) для 5,10 α окиси: 0,74 (с., Н метила в 18 позиции); 1,81 (с., Н метила в -C α C-CH₃); 3,91 (м., Н этиленакетала); 5,76 (м., Н при С в 11 позиции).

Пример 2.

Получение

17 β -(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-5 α/β -10 α -эпокси-эстра-9(11)-ен-17 α -ола (с добавлением 3% мольных межфазного катализатора).

В условиях примера 1 из 4,89 г техн. IIIa [содержание основного вещества 4,72 г (13,3 ммоль)] в 18 мл хлороформа в присутствии 0,25 мл пиридина 0,31 мл гексафторацетона тригидрата, 2,7 мл (26,8 ммоль) 30%-ной перекиси водорода и 0,20 г N-бензилхиныйбромид (0,4 ммоль) за 10,5 часов получают 5,17 г (105% от теор. в расчете на IIIa) технического IVa в виде густого масла с соотношением α -изомеров, как 7,52:1 (по ПМР-спектру). Перекристаллизацией из эфира получают 4,18 г кристаллической окиси IVa (88,6% от теор. в расчете на IIIa) с тем же соотношением изомеров, что и в техническом продукте.

Пример 3.

Получение 17 β

-(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-5 α/β -10 α -эпокси-эстра-9(11)-ен-17 α -ола (с добавлением 7,5% мольных межфазного катализатора).

В условиях примера 1 из 20,0 г техн. IIIa [содержание основного вещества 19,3 г (54,5 ммоль)] в 75 мл хлороформа в присутствии 1,0 мл пиридина 1,25 мл гексафторацетона тригидрата, 11,0 мл (109 ммоль) 30%-ной перекиси водорода и 1,34 г (2,73 ммоль) N-бензилхиныйбромид за 6,5 часа получают 21,07 г (104,5% от теор. в расчете на IIIa) технического IVa в виде парафинообразного вещества с соотношением α -изомеров, как 7,75:1 (по ПМР-спектру). Перекристаллизацией из эфира получают

18,44 г кристаллической окиси IVa (91,4% от теор. в расчете на IIIa) с тем же соотношением изомеров, что и в техническом продукте.

Пример 4.

Получение 17β

-(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-5α-10α-эпокси-эстра-9(11)-ен-17α-ола (с добавлением 10% мольных межфазного катализатора).

В условиях примера 1 из 2,5 г техн. IIIa [содержание основного вещества 2,41 г (6,8 ммоль)] в 9 мл хлороформа в присутствии 0,15 мл пиридина, 0,16 мл гексафторацетона тригидрата, 1,38 мл (13,7 ммоль) 30%-ной перекиси водорода, 1 мл воды и 0,33 г N-бензилхинийбромид (0,68 ммоль) за 4,5 часа получают 2,69 г (107% от теор. в расчете на IIIa) технического IVa в виде густого масла. Технический IVa разделяют хроматографированием (элюент гексан-этилацетат - 9:1) и получают 2,19 г кристаллического IVa (87% от теор. в расчете на IIIa). Также выделяют 210 мг 17β-(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-5δ, 10αβ--9,11-дизокси-эстра-17α-ола (8% от теор. в расчете на IIIa). (V) в виде бледно-желтого масла.

ПМР-спектр (CDCl₃, β, м.д.) 0,75 (1,5H, с., Н метила) 0,80 (1,5H, с., Н метила), 1,30 (1,5H, с., Н метила) и 3,86 (4H, м, Н этиленакетала). Соотношение δ-изомеров в IVa 7,68:1 (по данным ПМР-спектра).

Пример 5.

Получение

17α-(проп-1-инил)-17α-трет-бутилдиметилсилилокси-3,3-этилендиокси-эстра-5(10)-9(11)-дие н (IIIb).

К 10,5 г техн. IIIa [содержание основного вещества 10,13 г (26,8 ммоль)] в 30 мл смеси диметилформамид-этилацетат-пиридин (4:1:1) при перемешивании прибавляют 8,07 г (53,6 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана при температуре 10±2°C. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре 1 час, затем при комнатной еще 5 часов. Выливают в 380 мл холодной воды и полученную суспензию перемешивают в течение 2,5 часов. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 12,05 г (96,1% теор., считая на IIIa) IIIb. Т.пл. 117-120°C, сумма примесей менее 2% (по ТСХ).

ПМР-спектр (CDCl₃, β, м.д.): 0,07 (9H, с., Н в трет-Bu-); 0,11 (6H, с., Н метила в (CH₃)₂-Si-); 0,75 (с., Н метила в 18 позиции); 1,80 (с., Н метила в -C α C-CH₃); 3,89 (м., Н этиленакетала); 5,72 (Н при С в 11 позиции). Масс-спектр, m/z: M⁺ 468, M⁺-трет-Bu 411.

Пример 6.

Получение

17α-(проп-1-инил)-17αβ--трет-бутилдиметилсилилокси-3,3-этилендиокси-5β-10β-эпокси-эстра-9(11)-ена (IVb).

В условиях примера 1 из 12,05 г (25,7 ммоль) IIIb (полученного в примере 5) в 37 мл хлороформа в присутствии 0,48 мл пиридина, 0,59 мл гексафторацетона тригидрата, 5,2 мл (51,7 ммоль) 30%-ной перекиси водорода и 0,76 г N-бензилхинийбромид (1,5 ммоль, 6% мольных к стероиду) за 3,5 часа получают

твердый остаток, который промывают на фильтре 10 мл холодного (0°C) диизопропилового эфира и сушат в вакууме. Получают 12,08 г IVb (97,3% от теор. в расчете на IIIb, или 93,5% от теор. в расчете на IIIa) в виде кристаллического порошка с соотношением, α-изомеров, как 14,2:1 (по ПМР-спектру).

ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) для 5α, 10α-окиси: 0,07 (9H, с., Н метила в трет-Bu-); 0,10 (6H, Н метила в (CH₃)₂-Si⁺); 0,752 (с., Н метила в 18 позиции); 1,80 (Н в -C = C-CH₃); 3,89 (м., Н этиленакетала); 6,10 (м., Н при С в 11 позиции).

ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м.д.) для 5β, 10β-окиси: 0,07 (9H, с., Н метила в трет-Bu-); 0,11 (6H, Н метила в (CH₃)₂-Si⁺); 0,750 (с., Н метила в 18 позиции); 1,81 (Н в -C = C-CH₃); 3,89 (м., Н этиленакетала); 5,77 (Н при С в 11 позиции). Масс-спектр, m/z: M⁺ 483, M⁺ - (CH₃)₃C(CH₃)₂SiOH 352.

Пример 7.

Получение 11β-[4-(диметиламино)фенил]

-17α-(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-эстра-9(10)-ен-5α, 17β-диола (IIa), (IVa, соотношение α/β-изомеров 7,7: 1; соотношение IVa /реактив Гриньяра 1:1,9).

К суспензии 4,24 г (17,4 ммоль) свежеприготовленной активной формы магния (полученной по [6]) в 30 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании в токе сухого аргона прибавляют раствор 35,6 г (178 ммоль) 4-бромдиметиламина в 85 мл абс. ТГФ при температуре 10-15°C. Перемешивают при этой температуре 30 минут, затем постепенно поднимают температуру реакционной смеси до 50°C и перемешивают до полного растворения магния. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, загружают 0,42 г (4,2 ммоль) хлористой меди, перемешивают 15 минут, прибавляют раствор 34 г (91,9 ммоль) IVa в 190 мл сухого тетрагидрофурана, поддерживая температуру не выше 5°C. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивают 30 минут, после чего обрабатывают реакционную массу насыщенным раствором хлорида аммония, отделяют органический слой, промывают его насыщенным раствором хлорида натрия и упаривают в вакууме до начала кристаллизации. Остаток охлаждают до 15°C и выдерживают при этой температуре один час. Выкристаллизовавшийся осадок отфильтровывают, промывают смесью ТГФ-вода (1:1), сушат в вакууме. Получают 38,81 г (97,2% от теор. в расчете 5,10α-эпокси-изомер IVa, или 78,6% от теор. в расчете на исходный IIIa) кристаллического IIa с содержанием посторонних стероидных примесей менее 1% (по ТСХ). Температура плавления 211-212,5 °C, что соответствует литературным данным [4, 5].

Пример 8.

Получение 11β-[4-(диметиламино)фенил]

-17α-(проп-1-инил)-17β трет-бутилдиметилсилилокси-3,3-этилендиокс и-эстра-9-ен-5α-ола (IIb), (IVb, соотношение α/β-изомеров в 14,2:1; соотношение IVb /реактив Гриньяра 1:1,9).

В условиях примера 7 к реактиву Гриньяра [из 1,1 г активной формы магния (45,2 ммоль)

и 9,22 г (46,1 ммоль) 4-бромдиметиланилина] в 30 мл сухого тетрагидрофурана прибавляют 0,11 г (1,1 ммоль) хлористой меди и затем раствор 11,5 г (23,8 ммоль) эпоксида IVб в 30 мл абсолютного тетрагидрофурана. После обработки в условиях примера 7 получают 10,60 г IIб в виде кристаллического порошка (79% от теор. в расчете на α -изомер IVб, или 69,0; в расчете на IIIа. Температура плавления 229-231 °С (из этилацетата), содержание стероидных примесей 2% (по ТСХ).

ПМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,07 (9H, с., Н трет-бутила); 0,10 (6H, с., метила в трет-BuMe₂Si-); 0,47 (с., Н метила в 18 позиции); 1,86 (с., в -C = -C-CH₃); 2,29 (с., Н в (CH₃)₂N-); 3,98 (м., Н этиленакетала); 4,40 (с., OH); 6,10 и 7,05 (AA'BB' 4H фенила). Масс-спектр, m/z: M⁺ 604.

Пример 9.

Получение

17 β -гидрокси-11 β -[4-диметиламино)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она (I), (IIа: H₂SO₄: ацетон, как 1:1,67:8).

К суспензии 35 г (71,3 ммоль) 11 β -[4-диметиламино)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-3,3-этилендиокси-эстра-9-ен-5 α , 17 β -диола (IIа) в 420 мл ацетона прибавляют 40 мл (119,2 ммоль) 25%-ной водной серной кислоты. Полученный раствор перемешивают 40 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждают ледяной водой и прибавляют по каплям около 210 мл 25%-ного водного раствора аммиака до pH 8. К полученной смеси приливают 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой до нейтральной реакции, сушат. Получают 29,73 г (97,2% от теор., или 76,4% от теор. в расчете на IIIа) целевого продукта I с т.пл. 189,5-191,5°C, $[\alpha]_D^{20} = +139^\circ$. Т.пл. 191,5-192,5°C (из этилацетата-пентана).

ПМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,54 (с., Н метила в 18 позиции); 1,91 (с., Н в -C = -C-CH₃); 2,92 (с., Н в (CH₃)₂N-); 4,50 (д., Н при С в 11 позиции); 5,70 (с., Н при С в 4 позиции); 6,65 и 7,03 (AA'BB', 4H фенила).

Пример 10.

Получение

17 β -гидрокси-11 β -[4-диметиламино)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она (I). (IIб: H₂SO₄: ацетон, как 1:1,67:8).

К суспензии 8 г (13,2 ммоль) IIб в 60 мл ацетона прибавляют 7,3 мл (22 ммоль) 25%-ной водной серной кислоты. Полученный раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. После обработки в условиях, описанных в примере 9, получают 5,45 г (96,3% от теор. или 66,4% в расчете на исходный IIIа) целевого продукта I. Температура плавления 187-189°C.

ЛИТЕРАТУРА
[1] Журнал "Drugs of the Future", 1984, V.9, N 10, p.755.
[2] То же, 1988, V. 13, N 10, p. 980.
[3] Справочник "Organic-chemical drugs and their synonyms", под ред. M. Negwer, Akademik-Verlag Berlin, 1994, p.2569.
[4] Патент СССР, 1447289, кл. С 07 J 1/00, публ. 1988.
[5] Евроазиатский патент EP-A-0104387, С

01 J 1/00, А 61 К 31/565, публ. 1997 г., прототип.

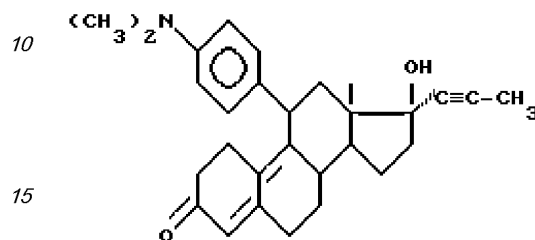
[6] Журнал "Chem.Ber.", 1990, V. 123, N 7, p. 1517-1528.

Формула изобретения:

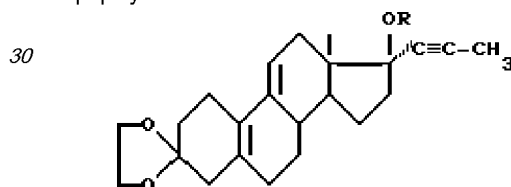
Способ получения 17 β -гидрокси-11 β

-[4-(диметиламино)фенил]-17 α

(проп-1-инил)эстра-4,9-диен-3-она формулы I



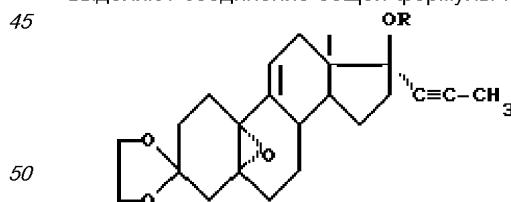
взаимодействием производного стероида с 4-диметиламинофенилмагнийбромидом в присутствии катализатора в среде тетрагидрофурана с последующим выделением арилкетала стероида с использованием насыщенного раствора хлористого аммония, дегидратацией и гидролизом в присутствии кислотного агента в среде растворителя при комнатной температуре с последующим выделением целевого продукта, отличающийся тем, что окисление производного стероида общей формулы III



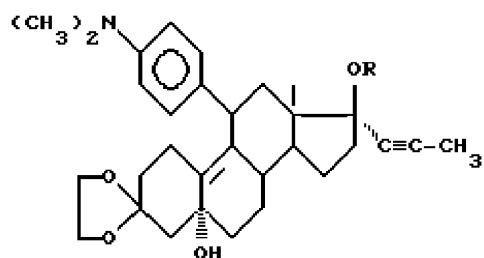
где а) R = H;

б) R = трет-Bu Me₂Si-,

проводится комплексом перекиси водорода - гексафторацетон в органическом растворителе в присутствии хирального межфазного катализатора (N-бензилхиныйбромид) в мольном соотношении 1 : 2 : (0,03 - 0,10) соответственно, и в присутствии пиридина; после отделения органического слоя выделяют соединение общей формулы IV



где R имеет вышеуказанные значения, и содержащее 5,10 α - и 5,10 β -изомеры в соотношении (7,5 - 14,2) : 1 соответственно, в зависимости от R, которое подвергают взаимодействию с диметиламинофенилмагнийбромидом, полученным реакцией 4-диметиламинофенилбромид с активной пиррофорной формой магния, в мольном соотношении 1 : 1,9, соответственно, в присутствии хлористой меди при 0 - 5°C, после отделения органического слоя выделяют образующийся арилкеталь стероида общей формулы II



где R имеет вышеуказанные значения, очищенный кристаллизацией II подвергают дегидратации 25%-ным раствором серной кислоты в ацетоне при мольном соотношении 1 : 1 : 8, соответственно, с последующим

выделением целевого продукта путем обработки реакционного раствора водным раствором основания и фильтрацией выпавшего в осадок целевого продукта.

5 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что за счет использования специальной активной формы магния конденсация стероида с арилмагнийбромидом проводится при более низком мольном соотношении - 1 : 1,9 соответственно.

10 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве исходного соединения используют 17 α -(проп-1-инил)-17 β -третбутилдиметилсилилокси-3,3-этилендиокси-эстра-5(10)-9(11)-диен(IIIб).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60