(19) UA (11) 48 107 (13) C2

(51)МПК 7 C 07J 75/00 A, C 07J 07/00 B, C 07J 41/00 B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 95062622, 01.06.1995

(24) Дата начала действия патента: 15.08.2002

(30) Приоритет: 02.06.1994 FR 94 06743

(46) Дата публикации: 15.08.2002

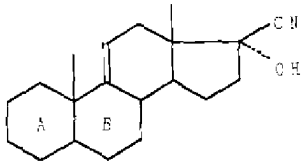
(72) Изобретатель:
Жерт Катрин, FR,
Вива Мишель, FR

(73) Патентовладелец:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ, FR

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 16β-МЕТИЛСТЕРОИДОВ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ

(57) Реферат:

Способ получения 16 β -метилстероидов путем обработки соединений формулы (II)



(II)

обезвоживающим веществом и дальнейшим воздействием органометаллического метилирующего и эпоксидирующего реагентов. Промежуточные продукты являются новыми продуктами и могут быть использованы для синтеза бетаметазона.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 8, 15.08.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 48107 C2

UA 48107 C2

(19) UA (11) 48 107 (13) C2

(51) Int. Cl.[7] C 07J 75/00 A, C 07J 07/00 B, C 07J 41/00 B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 95062622, 01.06.1995

(24) Effective date for property rights: 15.08.2002

(30) Priority: 02.06.1994 FR 94 06743

(46) Publication date: 15.08.2002

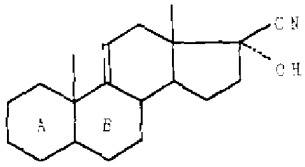
(72) Inventor:
Geurts Catherine, FR,
Vivat Michel, FR

(73) Proprietor:
HOECHST MARION ROUSSEL, FR

(54) PROCESS FOR PRODUCING 16-METHYLSTEROIDS AND INTERMEDIATE COMPOUNDS FOR ITS IMPLEMENTATION

(57) Abstract:

A process for producing 16β-methylsteroids by means of processing the compounds of formula (II)



(II)

by dehydrating agent and subsequent exposure to organometallic methylating and epoxydating reagents. Intermediate products are new products and may be used for betametazone synthesis.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 8, 15.08.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 48107 C2

UA 48107 C2

(19) UA (11) 48 107 (13) C2

(51)МПК 7 C 07J 75/00 A, C 07J 07/00 B, C 07J 41/00 B

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
95062622, 01.06.1995

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 02.06.1994 FR 94 06743

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.08.2002

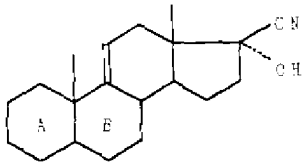
(72) Винахідник(и):
Жьорт Катрін , FR,
Віва Мішель , FR

(73) Власник(и):
ХЬОХСТ МАРІОН РУССЕЛЬ, FR

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 16β-МЕТИЛСТЕРОЇДІВ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЙОГО ЗДІЙСНЕННЯ

(57) Реферат:

Спосіб отримання 16 Я - метилстероїдів шляхом обробки сполук формули (II)



(II)

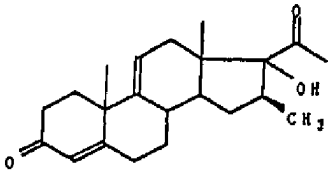
зневоджуючою речовиною та подальшим впливом органометалевого метилюючого та епоксидуючого реагентів. Проміжні продукти є новими продуктами і можуть бути використаними для синтезу бетаметазону.

UA 48107 C2

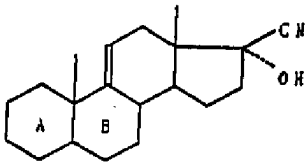
UA 48107 C2

Опис винаходу

Изобретение относится к способу получения 16-бета-метил-стероидов и к промежуточным соединениям. Более конкретно, изобретение относится к способу получения соединений формулы (I):

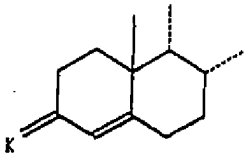


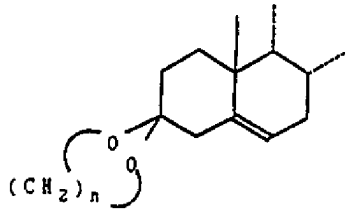
заключающемуся в том, что обрабатывают соединение формулы (II):



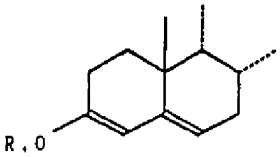
(II)

в которой циклы A и B представляют собой остаток:

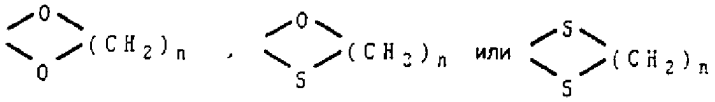




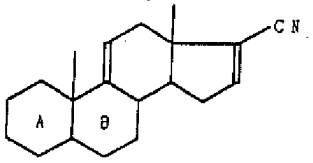
или



в котором K обозначает оксо-радикал или защитную группу оксо-радикала формулы:

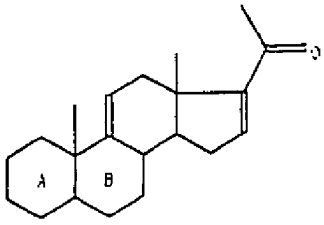


где n имеет значение 2 или 3, а R_1 обозначает остаток простого или сложного эфира, дегидратирующим агентом для получения соединения формулы (III):



(III)

в которой A и B имеют вышеуказанное значение, которое, если K обозначает оксо-радикал, подвергают действию соответствующего блокирующего оксо-радикал агента для получения соединения формулы (III), в которой K имеет значения, отличающиеся от оксо-радикала и определенные выше, полученное соединение формулы (III) подвергают действию металлорганического метилирующего агента для получения, после гидролиза промежуточного имина, метилкетона формулы (IV):

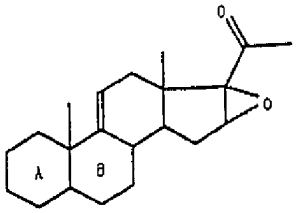


(IV)

который подвергают обработке в щелочной среде эпоксидирующим агентом для получения соединения формулы (V):

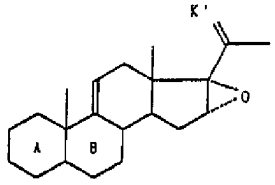
UA 48107 C2

UA 48107 C2



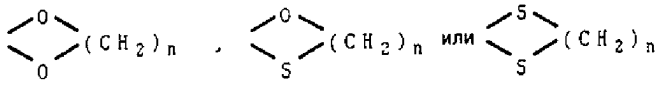
(V)

в котором защищают функциональную группу кетона в положении 20 для получения соединения формулы (VI):

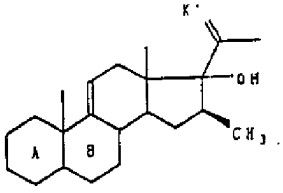


(VI)

в которой K' обозначает защитную группу функциональной группы кетона, идентичную или отличающуюся от K формулы:



где n имеет вышеуказанное значение, которое подвергают обработке металлорганическим метилирующим агентом для получения 16-бета-метил-производного формулы (VII):



(VII)

и снимают защиту с группы кетона в положениях 3 и 20 с получением целевого продукта.

Если R_1 обозначает остаток простого эфира, то им может быть любой известный специалисту остаток, способный блокировать группу кетона в положении 3, в частности, алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, алкоксиалкоксиалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, арил, содержащий от 6 до 10 атомов углерода или аралкил, содержащий от 7 до 12 атомов углерода.

Если R_1 обозначает алкил, то им может быть метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор.бутил, трет.бутил, пентил или гексил.

Если R_1 обозначает алкоксиалкоксиалкил, то им может быть метоксиэтоксиметил.

Если R_1 обозначает аралкил, то им может быть бензил или фенетил.

Если R_1 обозначает арил, то им может быть фенил, возможно замещенный например, одним или несколькими алкилами.

Если R_1 обозначает остаток простого эфира, то им может быть также силильная группа, например, триалкилсилильная группа, такая как триметилсилил, трет.бутилдиметилсилил, или же триарилсилильная группа, такая как трифенилсилил или диарилалкилсилил, например, дифенилтрет.бутилсилил.

Если R_1 обозначает остаток сложного эфира, то им может быть любой известный специалисту остаток, способный блокировать группу кетона в положении 3, в частности, остаток $-COR_1$, где R_1 является алкилом, арилом или аралкилом, указанным выше. Защиту кето-группы в положении 3 осуществляют методами, известными специалисту. Так, можно использовать диол, дитиол или смешанный тиол формул $HO-(CH_2)_n-OH$, $HS-(CH_2)_n-SH$ или $HO-(CH_2)_n-SH$ в кислой среде, например, в присутствии хлористоводородной или бромистоводородной кислоты, взятой в каталитическом количестве, или же пара-толуолсульфоновой кислоты или же в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, тетрахлорид титана или трифторид бора, предпочтительно, в виде эфирной вытяжки. Можно также использовать диоксолан в присутствии кислоты, например, кислоты, указанной выше.

Можно также использовать галогенид алкила, алкоксиалкоксиалкила, аралкила или арила в присутствии основания, образующего промежуточный енолят, например, гидрида, алкоголята или гидроксида щелочного металла.

Можно также использовать галогенид триалкила, триарила или диарилалкилсилила в указанной выше щелочной среде.

Можно также использовать хлорид соответствующей кислоты, действуя в присутствии основания, которым может быть азотсодержащее основание, например, триэтиламин, пиридин, диметиламинопиридин, или минеральное основание, в частности, гидрид, алкоголят или гидроксид щелочного металла.

В качестве дегидратирующего агента используют, в частности, оксихлорид фосфора, который используют предпочтительно в присутствии третичного амина, такого как пиридин. Можно также использовать кислоту Льюиса, например, трихлорид железа, трифторид бора и его комплексные соединения, например, в форме эфирной вытяжки, тетрахлорид титана, хлористый алюминий или хлорид олова, или неорганическую кислоту,

UA 48107 C2

UA 48107 C2

такую как серная кислота, сульфокислота, например, паратолуолсульфокислота или хлорсульфокислота или ее производные, например, метансульфонилхлорид.

Металлорганическим метилирующим агентом, приводящим к получению метилхетона, является, например, магнийорганическое, литийорганическое, кадмийорганическое соединение, или же производное меди, такое как CH_3Cu, $(CH_3)_2CuMg$, $(CH_3)_2CuLI$

Предпочтительно используют метилмагнийгалогенид или метиллитийгалогенид.

Работают в среде растворителя, предпочтительно, в среде эфира, такого как этиловый эфир, тетрагидрофурана или диоксана, однако можно использовать и ароматический растворитель, такой как толуол или ксилол. Работать можно и в среде смеси эфира и ароматического растворителя.

Гидролиз имина, получаемого на промежуточном этапе, осуществляется с помощью водного раствора кислоты, например, уксусной или муравьиной, или неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота.

В качестве эпоксидирующего агента можно использовать надкислоту, такую как метахлорнадбензойная, надбензолдикарбоновая, надвольфрамовая кислота, или перекись водорода, используемую индивидуально или в присутствии гексахлорацетона или гексафторацетона.

В качестве эпоксидирующего агента может также использоваться гидроперекись, такая как гидроперекись трет.бутила, которая применяется в присутствии ацетиацетоната ванадия или других металлов, таких как молибден, в каталитическом количестве. Предпочтение отдается перекиси водорода.

Операция проводится в слабощелочной среде, либо в присутствии основания, например, щелочи натрия, в буферной среде, например, с помощью ацетата натрия, вторичного фосфата натрия или бикарбоната натрия, или же с помощью смеси третичного фосфата натрия и фосфорной кислоты.

Операция выполняется с среде органического растворителя, такого как метиленхлорид, тетрахлорметан, трихлорметан, метанол, тетрагидрофуран, диоксан, толуол, этилацетат или в их смеси, возможно, в присутствии воды.

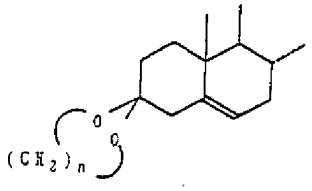
Защита группы кетона в положении 20 проводится в форме кеталя, смешанного кеталя или дитиокеталя, известными методами. Так, используют диол, дитиол или смешанный тиол формулы $HO-(CH_2)_n-OH$, $HS-(CH_2)_n-SH$ или $HO-(CH_2)_n-SH$ в кислой среде, например, в присутствии концентрированной хлористоводородной или бромистоводородной кислоты, взятой в каталитическом количестве, пара-толуолсульфокислоты, или же в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, тетрахлорид титана или трифторид бора, предпочтительно, в форме эфирной вытяжки.

В качестве металлорганического метилирующего агента, который вводят в реакцию с эпоксидом формулы (VI), используют один из вышеназванных реактивов.

Освобождение группы кетона в положениях 3 и 20 проводят методами, зависящими от типа защитной группы. Используют кислый агент в присутствии воды или, в случае кетальной защитной группы, смесь воды с алканолом. Речь идет, в частности, о неорганической или органической кислоте, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, хлорная, азотная, уксусная, муравьиная, щавелевая кислота, пара-толуолсульфокислота, или смесь кислот, или же о кислой смоле, например, сульфоновой смоле. В случае тиокеталя или смешанного кеталя снятие защиты осуществляют путем обработки иодом в присутствии основания, например, бикарбоната щелочного металла, или обработкой иодом в каталитическом количестве в присутствии окислителя, в частности, перекиси водорода, или обработкой йодистым метилом, глиоксиловой кислотой или солями металлов, таки как ртуть, кадмий, медь или серебро. Обычно операцию выполняют в растворителе, таком как низший спирт, например, в метаноле или этаноле, в смеси с галогенсодержащим растворителем, например, с метиленхлоридом, в присутствии воды. В случае смешанного кеталя снятие защиты осуществляют например с помощью соли, содержащей двухвалентную ртуть, в присутствии буферной смеси уксусной кислоты и ацетата калия, при температуре около +100°C, или с помощью никеля Ренея, в тех же условиях, что и описанный выше метод, или же с помощью смеси хлористоводородной и уксусной кислот - при повышенной температуре.

В случае, когда R_1 обозначает остаток простого или сложного эфира; используют также кислотную обработку, например, в тех же условиях, что описаны для кеталя.

Частный вариант способа согласно изобретению заключается в том, что в качестве исходного соединения используют соединение формулы (11), в которой циклы А и Б обозначают остаток:



где n имеет значение, указанное выше, в частности, 2.

Согласно изобретению кетоновую группу в положении 20 можно защищать тем же кеталем, что и в положении 3, в частности, этилендиоксильной группой.

Изобретение относится также к новым промышленным продуктам, используемым в частности, в качестве промежуточных продуктов, для осуществления способа согласно изобретению. В частности, изобретение относится к соединениям формулы (III), в котрой К имеет указанные выше значения, за исключением оксо-радикала, а также к соединениям формул (IV), (V), (VI), (VII) указанных выше.

UA 48107 C2
UA 48107 C2

Соединения формулы (II), используемые на начальном этапе способа, общеизвестны или могут быть получены из 3-кетопроизводного, описанного в европейском патенте №263569, по методам, известным специалистам. Можно назвать патент Франции 1079781, патент Германии 281 394 или заявку на патент WO 88/03534.

Соединения формулы (I) представляют собой важный промежуточный продукт в синтезе бетаметазона.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его.

ПРИМЕР 1: 16β-метил-17α-гидроксипрегна-4,9(11)-диен-3,20-дион

ЭТАП А: циклический 3-(1,2-этандиил)ацеталь 17-цианоандрост-5,9(11),16(17)-триен-3-она

В среде инертного газа смешивают 30г циклического 3-(1,2-этандиил)-ацеталя-17 α-гидрокси-17β-циано-андрост-5,9(11)-диен-3-она и 240см^3 безводного пиридина, после чего добавляют 30см^3 оксихлорида фосфора. Затем выдерживают в течение 2 ч при взбалтывании на масляной бане при температуре +40°С, а затем в течение 18 ч при температуре +45°С. После этого смесь выливают на смесь 450г льда, 240см^3 хлористоводородной кислоты при 22°С и 100см^3 воды. После этого производят взбалтывание при комнатной температуре, центрифугируют, промывают полученные кристаллы водой и высушивают их. Сырой продукт суспендируют в смеси простого изопропилового эфира и изопропанола (2:1), а затем центрифугируют и высушивают кристаллы. В результате получают 24,27г искомого продукта ($t_{пл}$ 205 - 208°С).

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

Поглощение при 2217 см$^{-1}$ (CN), 1660, 1630 и 1593 см$^{-3}$ (C=C).

Спектр ЯРМ: ($CDCl_3$ + C_5D_5N - 300 МГц - млн$^{-1}$)

0,91 (s): 18-CH_3; 1,23 (s): 19-CH_3; 3,96: кеталь; 5,44 (m) - 5,45 (m) : H_6 и H_{11}; 6,65: H_{16}.

ЭТАП Б: циклический 3-(1,2-этандиил)ацеталь прегна-5,9(11),16(17) -триен-3,20-диона

В среде инертного газа смешивают 9г продукта, полученного на Этапе А, и 27см^3 толуола, после чего вводят 27см^3 3М раствора метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране. Затем в течении 3ч. 30мин. нагревают при температуры +60/-65°С, охлаждают на бане лед-метанол и добавляют 36см^3 тетрагидрофурана, после чего выливают в атмосфере азота, при температуре не выше +10°С, на смесь 81см^3 льда, 27см^3 воды и 135см^3 уксусной кислоты, охлажденной с помощью бани лед-метанол. Температуре дают подняться примерно до +20°С, смесь концентрируют при пониженном давлении, слегка нагревая на водяной бане при температуре +45°С, а затем выливают в 20 объемов смеси воды и льда. Температуре дают вновь подняться при взбалтывании, а затем центрифугируют кристаллы, промывают их водой и высушивают. Таким образом получают 9,03г сырого продукта, который сгущают в смеси 45см^3 метанола, 5см^3 воды и 0,5см^3 триэтиламина. Затем нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1ч. 30мин. и охлаждают до комнатной температуре, центрифугируют кристаллы, промывают их раствором метанола содержащим 10 % воды и высушивают. В результате получают 7,12г искомого продукта ($t_{пл}$ 217 - 219°С).

Инфракрасный спектр: $(CHCl)_3$

Поглощение при 1664, 1590, 1361 см$^{-1}$: ненасыщенный метилкетон α, β

Спектр ЯРМ: ($CDCl_3$ + C_5D_5N - 300 МГц - млн$^{-1}$)

0,87 (s): 18-CH_3; 1,22 (s): 19-CH_3; 2,26 (s): метилкетон; 3,94 (m): кеталь; 5,44 - 5,45 (m): -CH= в положении 11 и 5; 6,71 (t): -CH= в положении 16.

ЭТАП В: циклический 3-С1,2-этаддиил)ацеталь 16α, 17α-эпоксипрегна-5,9(11) -диен-3,20-диона

В среде инертного газа смешивают 7г продукта, полученного на Этапе Б, 70см^3 тетрагидрофурана и 35см^3 метанола. Затем вводят 7см^3 концентрированного едкого натра и 7см^3 перекиси водорода при 200 объемах. После этого нагревают в течение 17ч. при температуре +40/45°С, охлаждают до комнатной температуре и выливают на смесь 70см^3 воды и 70г льда. Затем выдерживают при взбалтывании, давая температуре подняться, после чего центрифугируют, промывают водой до исчезновения окисляющей способности и высушивают. Таким образом получают 7,08г искомого продукта, который используется без дополнительной обработки на следующем этапе.

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

Поглощение при 1704 (C=0), 901-855 см$^{-1}$ (эпоксид).

Спектр ЯРМ: ($CDCl_3$ + C_5D_5N - 300 МГц - млн$^{-1}$)

1,00 (s): 18-CH_3; 1,20 (s): 19-CH_3; 2,04 (s): метилкетон; 3,74 (s): -CH= в положении 16; 3,94 (m): кеталь; 5,40 (m) 5,51 (t): -CH= в положении 11 и 5.

ЭГАП Г: циклический 3,20 бис-(1,2-этандиил)ацегаль 16α, 17α-эпоксипрегна-5,9(11)-диен-3,20-диона

В среде инертного газа смешивают 4г продукта, полученного на Этапе В, 40см^3 метиленхлорида, 40см^3 этиленгликоля, 20см^3 этилортоформиата и 0,3г денатурированной паратолуолсульфокислоты. По истечении 7 ч концентрируют при пониженном давлении в 1 мбар при комнатной температуре, а затем выдерживают при взбалтывании в течение 30мин. После этого вливают 300см^3 10-процентного водного раствора бикарбоната натрия и дегазируют в течение 30мин. Затем центрифугируют, промывают водой и высушивают образовавшиеся кристаллы. Продукт очищают методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант : толуол этилацетат (8:2)) содержащий 0,05% триэтиламина. Затем полученный продукт поглощают циклогексаном, центрифугируют и высушивают при пониженном давлении. Таким образом получают 3,28г искомого продукта ($t_{пл}$ 176 - 177°С).

UA 48107 C2

UA 48107 C2

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$) Отсутствие C=0. Наличие кеталя.

Спектр ЯРМ: ($CDCl_3$ + C_5D_5N - 300 МГц - млн$^{-1}$)

0,94 (s): 18-CH_3; 1,20 (s): 19-CH_3; 1,42 (s): CH_3-; 3,41 (s): H в положении 16; 3,85 по 4,05: кеталь; 5,41 и 5,48: H в положении 6 и H в положении 11.

ЭТАП Д: циклический 3,20-бис-(1,2-этаидиил)ацеталь 16β-метил-17α-гидроксипрегна-5,9(11)-диен-3,20-диона

В среде инертного газа замораживают 24см^3 3М раствора метилмагнийбромида в эфире. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, одновременно подогревая на бане при температуре +60/65°C. Затем вводят 21см^3 тетрагидрофурана и 3г продукта, полученного на Этапе Г, после чего взбалтывают в течение 16ч., при температуре ванны +70°C. Затем добавляют 4см^3 эфирного раствора вышеуказанного магнийорганического соединения и 10см^3 тетрагидрофурана и взбалтывают в течение 7ч. После этого вновь добавляют 10см^3 тетрагидрофурана, выдерживают при температуре кипения в течение 16ч., охлаждают примерно до +40°C и выливают в смесь 16г обезвоженного вторичного фосфата натрия и 900см^3 воды, выдерживаемую при температуре 0°C. Температуре дают подняться, после чего продукт центрифугируют, промывают водой и высушивают. Затем продукт очищают сгущением в 15 объемах смеси метиленхлорида и этилацетата (9:1) содержащей 0,05% триэтиламина, а затем - хроматографией на двуокиси кремния, элюируя той же смесью. В результате получают 2,42г искомого продукта ($t_{пл}$180 - 181°C).

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

Поглощение при 3580 см$^{-1}$: OH; 1670-1644 см$^{-1}$: C=C.

Спектр ЯРМ: ($CDCl_3$ + C_5D_5N - 300 МГц - млн$^{-1}$)

0,87 (s): 18-CH_3; 1,19 (d): CH_3-CH-; 1,20 (s): 19-CH_3; 1,39 (s): CH_3-C-; 3,85 по 4,05: кетали; 5,45 и 5,48: H в положении 6 и H в положении 11.

ЭТАП Е: 16β-метил-17α-гидроксипрегна-4,9(11)-диен-3,20-дион.

В среде инертного газа смешивают 2г продукта, полученного на Этапе Д, 15см^3 ацетона и 5см^3 воды. Затем вводят 4 капли концентрированной серной кислоты, нагревают в течение 4ч. 30мин. на бане при температуре +60°C. Затем добавляют 20см^3 воды, дают остыть, центрифугируют кристаллы, промывают их водой и высушивают. Таким образом получают 1,55г целевого продукта ($t_{пл}$ 173°C).

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

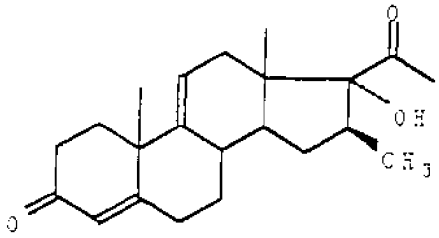
Поглощение при 3610 см$^{-1}$ -OH; 1709-1353 см$^{-1}$: CO-CH_3; 1663-1616 см$^{-1}$: кето Δ 4.

Спектр ЯРМ: ($COCl_3$ - 300 МГц - млн$^{-1}$)

0,87 (s): 18-CH_3; 1,19 (d, J = 7): CH_3-CH-; 1,34 (s): 19-CH_3; 2,27 (s): CO-CH_3; 3,01 (s): 1H мобильн.; 5,52 (m): H в положении 11; 5,75 (m): H в положении 4.

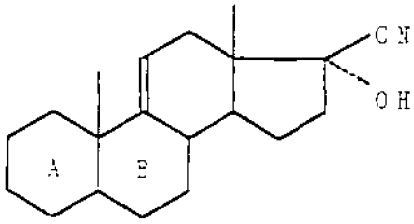
Формула винаходу

1. Способ получения соединений формулы (I):



(I)

заключающийся в том, что обрабатывают соединение формулы (II):

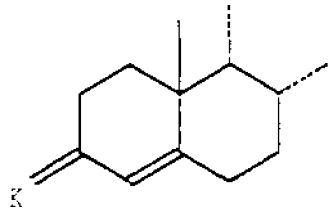


(II)

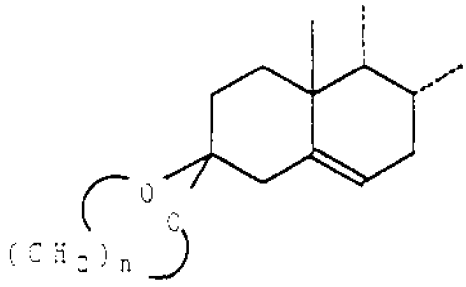
в которой циклы A и B представляют собой остаток:

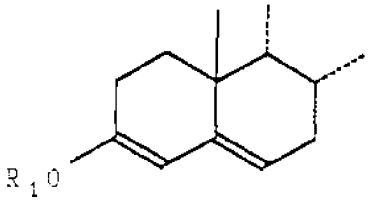
UA 48107 C2

UA 48107 C2

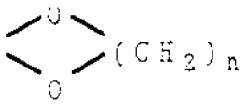


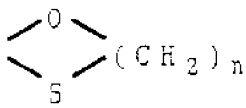
или



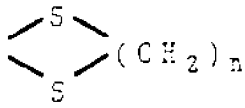


в котором К означает оксогруппу или защитную группу оксогруппы формулы:



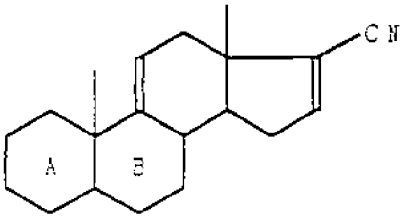


или



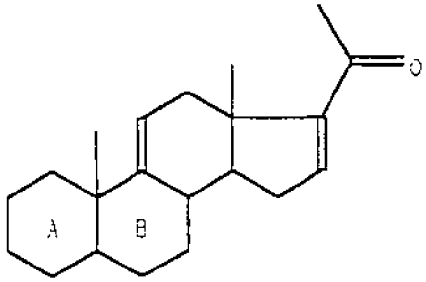
где n имеет значение 2 или 3, а R_1 означает собой остаток простого или сложного эфира,

дегидратирующим агентом для получения соединения формулы (III):



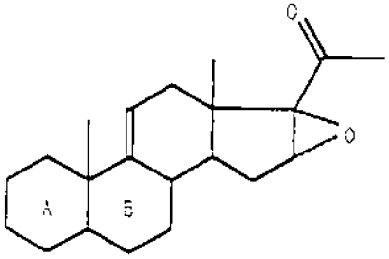
(III)

в которой А и В имеют вышеуказанное значение, которое, когда К означает оксогруппу, подвергают действию соответствующего блокирующего оксогруппу агента для получения соединения формулы (III), в которой К имеет значения, отличающиеся от оксогруппы и определенные выше, полученное соединение формулы (III) подвергают действию металлорганического метилирующего агента для получения, после гидролиза промежуточного имина, метилкетона формулы (IV):



(IV)

который подвергают обработке в щелочной среде эпоксидирующим агентом для получения соединения формулы (V):



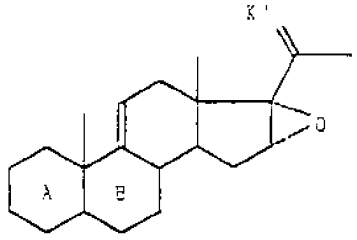
(V)

в котором защищают функциональную кетогруппу в положении 20 для получения соединения формулы (VI):

UA 48107 C2

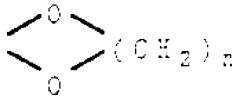
UA 48107 C2

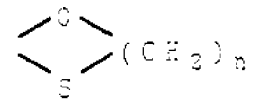
в которой К' означает защитную группу



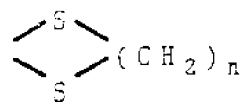
(VI)

кетогруппы, идентичную или отличающуюся от К формулы:



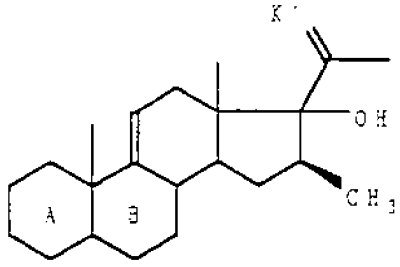


или



где n имеет вышеуказанное значение, которое подвергают обработке металлорганическим метилирующим агентом, для получения 16β -метилпроизводного формулы (VII):

и снимают защиту с кетогруппы в положениях 3



(VII)

и 20 с получением целевого продукта.

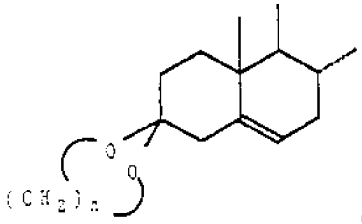
2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве дегидратирующего агента используют оксихлорид фосфора в присутствии третичного амина.

3. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что металлорганическим метилирующим агентом является метилмагнийгалогенид или метиллитийгалогенид.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве эпоксидирующего агента используют перекись водорода.

5. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что в качестве металлорганического метилирующего агента, который вводят в реакцию с эпоксидом формулы (VI), используют один из агентов, указанных в п. 3.

6. Способ по одному из пп. 1-5, **отличающийся** тем, что в качестве исходного соединения используют соединение формулы (II), в которой циклы А и В обозначают остаток:

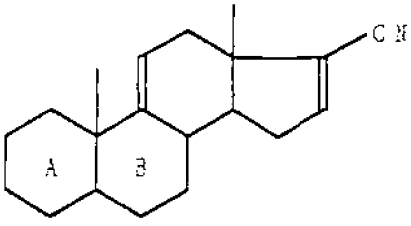


где n имеет значение, указанное в п. 1, в частности, равное 2.

7. Способ по одному из пп. 1-6, **отличающийся** тем, что кетогруппу в положении 20 защищают тем же кеталем, что и в положении 3, в частности, этилендиоксильной группой.

8. Промежуточные соединения для получения 16β -метилстероидов, представляющих собой соединения формулы (III):

в которой циклы А и В представляют собой



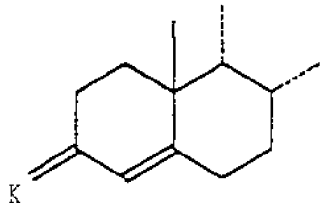
(III)

остаток:

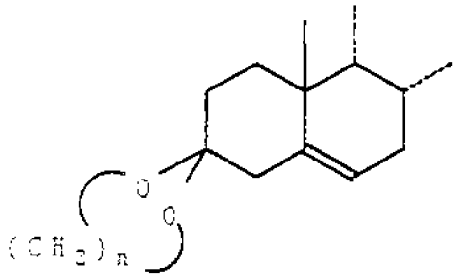
UA 48107 C2

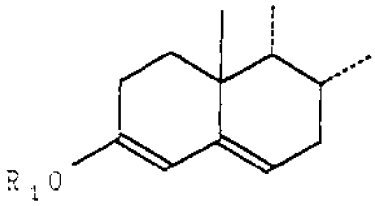
UA 48107 C2

или



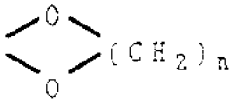
,



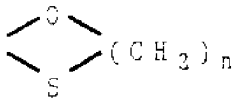


,

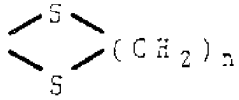
а К означает защитную группу оксогруппы формулы:



,



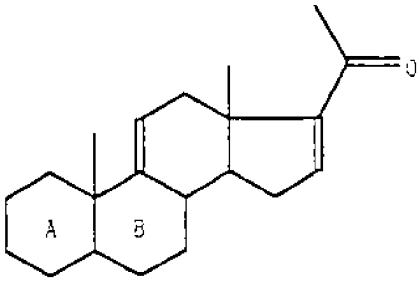
или



,

где n имеет значение 2 или 3, а R_1 означает остаток простого или сложного эфира,

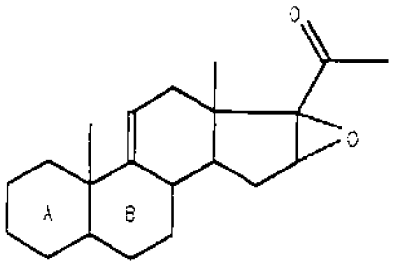
формулы (IV):



(IV)

,

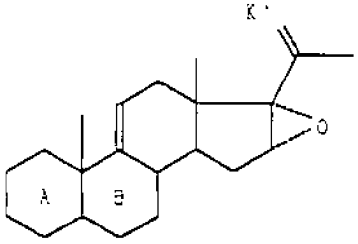
формулы (V):



(V)

,

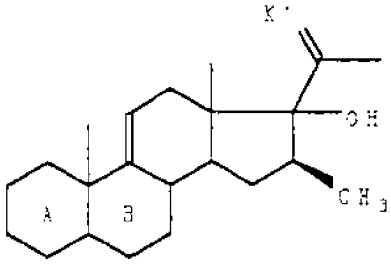
формулы (VI):



(VI)

,

формулы (VII):



(VII)

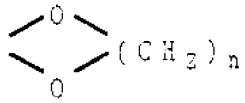
,

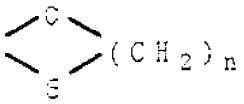
в которых A и B имеют указанное выше значение, а K' представляет собой защитную группу функциональной кетогруппы, идентичную или

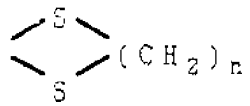
UA 48107 C2

UA 48107 C2

отличающуюся от К формулы:



,


или


,

где n означает 2 или 3.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 8, 15.08.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 48107 C2

UA 48107 C2