

(19) C2 (11) 43824 (13) UA

(98) ТОВ "А.Пригоф та Партнери", а/с 384, м. Київ-34, 01034

(85) null

(74) Портна Людмила Семенівна, (UA)

(45) [2002-01-15]

(43) [1999-12-29]

(24) 2002-01-15

(22) 1993-03-10

(12) null

(21) 93004240

(46) 2002-01-15

(86)

(30) 07/572920 1990-08-27 US

(54) АЛЬФА-ЙОДО АБО АЛЬФА-БРОМОАМІД ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

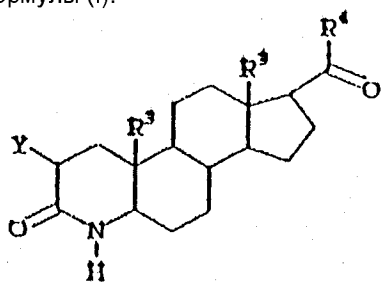
(56)

(71)

(72) US Кінг Антоні Он-Фінг US Кинг Антони Он-Финг US King Anthony On-Ping US Андерсон Кевін US Андерсон Кевин US Anderson Kevin US Каради Сандор US Каради Сандор US Karady Sandor US Абрамсон Невтон Л. US Абрамсон Невтон Л. US Abramson Newton L. US Шуман Ріхард Ф. US Шуман Ріхард Ф. US Шуман Ріхард Ф.

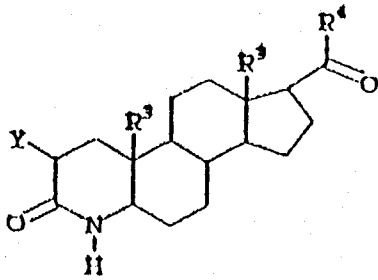
(73) US МЕРК ЕНД КОМПАНІ, ІНК. US МЕРК энд Компани, Инк. US MERCK and COMPANY INC.

1. Объект изобретения: альфа-йодо или альфа-бromoамид и способ его получения. 2. Область применения: химия, стероиды и гетероциклические соединения. 3. Сущность изобретения: альфа-йодо или альфа-бromoамид формулы (I):



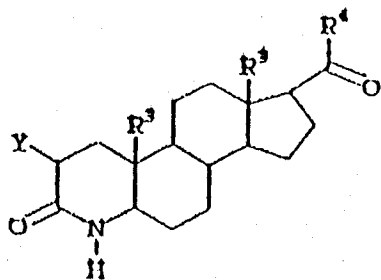
(I)
где Y - I или Br, R³ - водород или алкил из 1-5 атомов углерода, R⁴ - OR⁵ или NHR⁵, где R⁵ - алкил из 1-5 атомов углерода, и способ его получения путем взаимодействия соединения формулы (I), где Y - водород, с R₃Si-X, где X - I, Br или Cl, а R - этил, метил или n-пропил, в присутствии I₂ или Br₂ в апротонном органическом растворителе, выбранном из толуола, метилхлорида и тетрагидрофурана, в присутствии основания, выбранного из диамина тетраметилэтилена, триэтиламина и метилдиэтиламина. 4. Технический результат: промежуточные соединения для получения альфа, бета-ненасыщенных амидов.

1. Об'єкт винаходу: альфа-йодо- або альфа-бромамід і спосіб його одержання.
2. Галузь використання винаходу: хімія, стероїди і гетероциклічні сполуки.
3. Суть винаходу: альфа-йодо- або альфа-бромамід згідно з формулою 1:



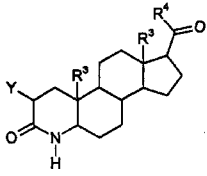
- (I)
 де Y - I або Br, R³ - водень або алкіл, що містить 1-5 атомів вуглецю, R⁴ - OR⁵ або NHR⁵, де R⁵ - алкіл, що містить 1-5 атомів вуглецю, і спосіб його одержання за допомогою взаємодії сполуки за формулою 1, де Y - водень, з сполукою R₃Si-X, де X - I, Br або Cl, а R - етил, метил або N-пропіл, у присутності I₂ або Br₂, в апротонному органічному розчині, вибраному з толуолу, метиленхлориду і тетрагідрофурану, у присутності основи, вибраної з діаміну, тетраметилетилену і метилдіетиленаміну. 4. Технічний результат винаходу: проміжні сполуки для одержання ненасичених альфа- і бета- амідів.

1. The object of the invention: alpha-iodine- or alpha-bromamide and method of its production.
2. The scope of the invention: chemistry - steroids and heterocyclic compounds.
3. The essence of the invention: alpha-iodine- or alpha-bromamide according to the formula (1):



- (1)
- where Y - I or Br, R^3 - hydrogen or alkyl with 1-5 atoms of carbon, R^4 - OR^5 or NHR^5 , where R^5 - alkyl with 1-5 atoms of carbon, and the method of its production by reaction of the compound according to the formula (1), where Y - hydrogen, with R_3Si-X compound, where X - I, Br or Cl, and R - ethyl, methyl or N-propyl, in presence I_2 or Br_2 , in aprotic organic solvent, selected among toluene, methylenchloride and tetrahydrofuran, in presence of base selected among diamine, tetramethylethylene and methyldiethylenamine.
4. The technical result of the invention: intermediate compounds for production of alpha, and beta- unsaturated amides.

1. Альфа-йодо или альфа-бromoамид формулы (I):



(I)

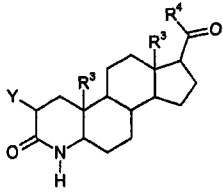
где Y является I или Br,

R³ является водородом или алкилом из 1-5 атомов углерода,

R⁴ является OR⁵ или NHR⁵, где R⁵ является алкилом из 1-5 атомов углерода, как промежуточное соединение для получения α,β -ненасыщенных амидов.

2. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что R³ является метилом, а R⁴ является -OCH₃ или -NH-т-бутилом.

3. Способ получения альфа-йодо или альфа-бromoамида формулы (I):



(I)

где Y является I или Br,

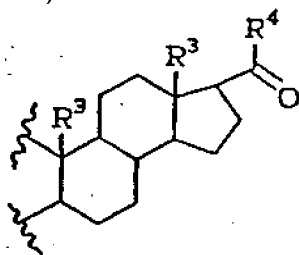
R³ является водородом или алкилом из 1-5 атомов углерода,

R⁴ является OR⁵ или NHR⁵, где R⁵ является алкилом из 1-5 атомов углерода, включающий реакцию йодирования или бромирования в α -положение 3-оксо-4-азастероида, **отличающийся** тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы (I), где Y является водородом, с (P₃)SiX, где X является I, Br или Cl, и R - это метил, этил или н-пропил, в присутствии I₂ или Br₂ в апротонном органическом растворителе, выбранном из толуола, метилхлорида и тетрагидрофурана, в присутствии основания, выбранного из диамина тетраметилэтилена, триэтиламина и метилдиэтиламина.

4. Способ по п. 3, **отличающийся** тем, что R³ является метилом, а R⁴ является -OCH₃ или -NH-трет-бутилом.

5. Способ по п. 3 или 4, **отличающийся** тем, что соединение формулы (I) является промежуточным соединением для синтеза Δ -1 азастероида, полученного дегидрогалогенированием соединения формулы (I), где Y является I или Br.

- в) - арил-,
- с) - (CH₂)₁₋₅-арил-,
- д) - (мета или пара)-замещенный арил- или
- е) - (CH₂)₁₋₅-арил-, где арил -это замещенный арил;
- R² - это водород, необязательное соединение которого образует:
- (а) - (CH₂)₁₋₅-,
- в) - замещенный низший алкил,
- с) - арил,
- д) - замещенный арил-,
- е)



где R³ - это:

- а) - водород или
- в) - R⁵;

R - это:

- а) - OH,
- в) - OR⁵ или
- с) - NHR⁵ и

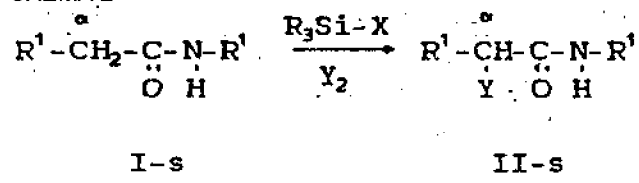
R - это низший алкил с 1-5 атомами углерода.

Под низшим алкилом подразумевается алкил, прямая или разветвленная цепи которого содержат от 1 до 5 атомов углерода. Арил включает фенил или нафтил. Замещенный алкил или арил означают алкил или арил, замещенные одним или двумя заместителями, выбранными из : -R⁵, -OR⁵, -CO₂R₅, -NR⁵₂, -CONR⁵₂, -CONHR⁵₂, -CO-арил, -SR⁵, - галоген.

Яз8i-X - это посредник триалкилсилил-X, где X и R определены выше.

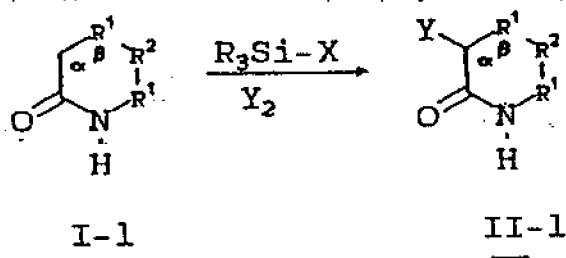
В одном из вариантов осуществления предлагаемого изобретения R -это водород, а прямая цепь амида, обозначенная на Схеме 2 как I-s, преобразуется в α-йодо- или α-бromo-амид, обозначенный на Схеме 2 как II-s.

СХЕМА 2



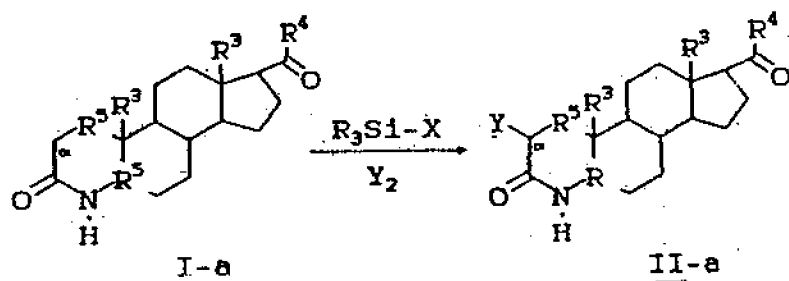
где значения X, Y и R¹ определены выше.

В другом варианте осуществления предлагаемого изобретения R² -без изменения, алактам 1-1 в приведенной ниже Схеме 3 преобразуется в α-йодо- или α-бromo-лактам II-1.



В предпочтительном варианте осуществления предлагаемого изобретения в качестве исходного амина используют 3-кето-4-азастероид. Этот способ оптимизирован и, как показано на Схеме 4 внизу, его применение по отношению к соединению формулы I-a дает в результате соединение формулы II-a. Соединение II-a используют для получения путем дегидрогалогенирования Δ-азастероида, используемого в качестве ингибитора 5-α-редуктазы.

СХЕМА 4



где значения X и Y определены выше,

R¹ - это:

а) - водород или

б) -R⁵

R⁴ - это:

а) -OR⁵,

б) -NH-R⁵,

с) - OH.

Взаимодействие циклического вторичного амида, подобного лактаму или азастероиду, с триалкилсилилом-X позволяет получить промежуточные соединения - α-йодо- или α-бромо-амиды, которые легко дегидрогалогенируются в α,β-ненасыщенный амид. Предлагаемый способ α-йодирования или α-бромирования α-метиленового углерода прямой цепи, разветвленной цепи или циклического вторичного амида является простым и точным.

Условия, описанные ниже, оптимизированы для азастероидных амидов (Пример 3), но применимы и к лактамам, и к вторичным амидам, содержащим какие-либо соединения. Посредник TMSX включается в реакцию между 0,5 и 10 молярными эквивалентами, предпочтительно в эквимольном количестве, таком как у азастероидов. TMSCl коммерчески доступен и сравнительно дешев. TMSI можно легко получить посредством включения I₂ (с почти 2-кратным молярным превышением) в реакции, использующие TMSCl в качестве посредника. Для бромированных продуктов в качестве посредника можно использовать либо TMSBr, либо TMSI, при 2-5-кратном молярном превышении Br₂. Однако в этом случае для полного преобразования исходного материала в искомый продукт требуется присутствие некоторого количества йода. При этом соотношение между йодом и бромом определяет соотношение 2-бромо к 2-йодо полученного продукта (Пример 3).

Реакция протекает в инертной атмосфере, например в азоте, при температуре, колеблющейся от -20°C до комнатной, предпочтительно от -15°C до 0°C. В качестве растворителей используют толуол, хлорид метилена и тетрагидрофуран. Добавление основания, такого как N, N, N',N' - тетраметилэтилендиамин, триэтиламин или диэтилметиламин, соли галогеновой кислоты которого плохо растворимы в указанных растворителях, способствует увеличению перехода 1-а в II-а. Ход реакции требует контроля. Обычно на нее затрачивается от 30 минут до 3 часов, после чего ее прерывают путем добавления водного раствора сернистокислого натрия.

После выделения 2-бромо или 2-йодо азастероида можно получить Δ-1 азастероид III-а, для чего используют реакцию дегидрогалогенирования. Это достигается путем добавления соответствующего основания с десятикратным молярным превышением.

В качестве такого основания можно использовать фтористый тетрабутиламмоний или лучше калиевый терт-бутилат (Пример 2).

Приведенное в Примере 1 TMSCl- посредническое йодирование азастероида в присутствии I₂ способствует повышению выхода 2-йодо-4-азастероида. Этот продукт может быть использован при синтезе других функциональных групп. Так, в Примере 2 продукт, взятый из Примера 1, преобразуется в активный Δ-1-олефиновый ингибитор 5-α-редуктазы. В Примере 3 в виде Таблицы приведены различные условия для получения бромированных или йодированных азастероидов. В Примере 4 и Примере 5 показано йодирование семичленных лактамов. Здесь видно, что описанный способ не ограничивается йодированием шестичленного или стероидного лактама. Кроме того, приведенный в Примере 7 способ применен к прямой цепи амида.

Приводимые примеры должны способствовать расширению определения, а не ограничению сферы, охватываемой предлагаемым изобретением.

Пример 1

2-йодо-3-оксо-4-аза-5-а-андростан-17β-N-(1,1-диметилэтил)-карбоксамид:

20,0 г (5,3 × 10⁻² молей) α-азастероидного амида, 200 мл толуола и 25 мл (1,7 × 10⁻¹ молей) тетраэтилэтилен-диамида (ТМЭДА) были охлаждены при перемешивании в присутствии азота до температуры -15°C затем было добавлено 13,5 мл (1,1 × 10⁻¹ молей) TMSCl. Полученная смесь перемешивалась в течение 5 минут и в нее было добавлено 20,5 г (8,1 × 10⁻² молей) йода. Реакция продолжалась при повышении температуры до 0°C, а ее завершение было проконтролировано с помощью HPLC.

Реакция была прервана с помощью 100 мл 10 % сернистокислого натрия и 13 % хлористого натрия при 0°C, после чего фазы были разделены. Органическая фаза была разжигена с помощью 100 мл изопропилового спирта, а затем промыта с помощью еще 100 мл 10 % сернистокислого натрия и 13 % хлористого натрия с последующим промыванием 13 % хлористым натрием. После этого объединенные водные фазы были снова экстрагированы в толуол с помощью 20 мл 33 % изопропилового спирта, а органические фазы - объединены. При нагревании в вакууме объем органических фаз уменьшился до 40 мл. Затем при комнатной температуре и помешивании было медленно добавлено 100 мл гексанов. Выкристаллизовавшееся твердое вещество было отфильтровано и высушено в вакууме при температуре 60°C, после чего получена требуемая смесь бледнооранжевого цвета.

Пример 2

3-оксо-4-аза-5-α-андрост-1-ан-17β-N-(1,1-диметилэтил)-карбоксамид:

8,0 г ($7,0 \times 10^{-2}$ моль) т-бутилата калия были растворены в 20 мл сухого ДМФ при перемешивании, после чего раствор охладили до -10°C . Затем по каплям был добавлен раствор из 3,5 г ($7,1 \times 10^{-3}$ моль) 2-йодо-α-амида в 15 мл сухого ДМФ. Смесь тщательно перемешивали в течение 10 мин. Реакция была прекращена путем добавления по каплям 7,2 мл ($7,1 \times 10^{-2}$) уксусной кислоты при температуре ниже 10°C .

В течение 5 мин. производили перемешивание, после чего при температуре 0°C было медленно добавлено 200 мл 21 % хлористого натрия, что в результате привело к кристаллизации стероида. В течение всей ночи производили перемешивание реактива при температуре 0°C . Затем с помощью фильтрации образец был выделен и высушен в вакуумной печи при 60°C , что дало в результате 2,5 г белого твердого вещества в чистом виде (93,3 мас.%). Полученную смесь дала перекристаллизация из уксуснокислого изопропила.

Пример 3

Йодирование и бромирование производных 4-аза-5-α-андростан-3-она:

Для оптимизации условий проведения реакции некоторые параметры были изменены, а результирующий выход полученного бромированного или йодированного азастероида приведен в Таблице.

Йодирование и бромирование производных 4-аза-5-α-андростан-3-она

Вариант	Молярные эквиваленты		Соотношение (LC площ.%)						
	R ⁴	ТМЭ	TMS	I ₂	Br ₂	ИМ	2-Br	2-I	
ант	ДА	Х							
1	—	5	Br, 5	-	5	50	50	-	
2	NHtBu	5	I, 1	-	5	-	90	10	
3	—	5	I, 1	-	2	-	22	78	
4	NHtBu	5	I, 1	2	-	-	-	100	
5	—	5	I, 0.2	2	-	25	-	75	
6	NHtBu	5	Cl, 1	1.5	-	20	-	80	
7	—	3	Cl, 2	1.5	-	-	-	100	
8	NHtBu	3	Cl, 2	1.5	-	-	-	a	
9	—	4	Cl, 3	2.5	-	-	-	b	
10	NHtBu	4	Cl, 3	2.5	-	-	-	c	
11	—	5	I, 0.5	2	-	-	-	100	
12	OMe	3	Cl, 2	2	-	-	-	d	
13	—	e	Cl, 3	2	-	-	-	100	
14	NHtBu	f	Cl, 3	2	-	0,8	-	99,2	
15	—	g	Cl, 3	2	-	59	-	41	
16	NHtBu	5	Cl, 4	3	-	2	-	98	

(Если нет других указаний, то реакция протекает в

Пояснения к Таблице: ИМ- исходный материал; -NHtBu - третичный бутиламин; -OMe - метокси; -OH - гидроксид; а) выделение 95 %; в) в толуоле 0°C ; с) ТГФ, -10°C ; d) выделение 96%; e) использованы 4 молярных эквивалента триэтиламина; f) использованы 4 эквивалента диэтил- метиламина; g) использованы 4 эквивалента диизопропилэтиламина.

Как видно из Таблицы, достаточно всего 0,5 молярного эквивалента TMSI, чтобы катализировать полное йодирование J, при R=OMe (вариант 10). Реакция галогенирования одинаково хорошо проходит в растворах хлористого метила, толуола и тетрагидрофурана (вариант 7, 8, 9). Было выявлено, что N, N, N, N - тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА, варианты 1-11 и 15), триэтиламин (Et₃N, вариант 12) и диэтилметиламин (Et₂MeN, вариант 14) являются подходящими основаниями для этой реакции.

Выявлено, что диизопропилэтиламин в хлористом метиле позволяет получить смесь исходного материала: 2-йодопродукта в соотношении 59:41 (вариант 14), в то время как в толуоле при сходных условиях можно наблюдать только следы 2-йодопродукта. Соли галоидноводородной кислоты ТМЭДА, Et₃N, Et₂MeN используют за счет их слабой растворимости в приведенных выше растворителях, в отличие от применения диизопропилэтиламина, которое дает неудовлетворительные результаты. Благодаря осаждению этих солей можно удалить из реактива достаточное количество кислоты, вследствие чего равновесие смещается в сторону продукта, что позволяет продолжать реакцию до полного её завершения.

Присутствие йода в реагирующей смеси является решающим для достижения реакцией 100 % превращения. Если использовать 5 эквивалентов TMSBr и 5 эквивалентов брома, то реакция никогда не достигнет превращения, а даст смесь исходного материала : 2-бромпродукта в соотношении 50:50 (вариант 1). Однако, манипулируя количествами TMSI и брома, можно регулировать соотношение

получаемых 2-бromo и 2-йодопродуктов. С помощью йодозэквивалента и 5 эквивалентов брома получено соотношение 2-бромoproducta : 2-йодопродукта 90 : 10 (вариант 2). Понижение количества брома до 2 эквивалентов дает соотношение 2-бromo к 2 йодо 22 : 78 (вариант 3). Используя 1 эквивалент TMSI и два эквивалента йода, можно получить 100% 2-йодопродукта (вариант 4). Дальнейшее уменьшение TMSI до уровня 0,2 эквивалента при одновременном сохранении йода на уровне 2 эквивалентов дает в сходных условиях всего 75 % преобразования в 2-йодопродукт (вариант 5).

Можно также получить TMSI в лаборатории из TMSCl и йода. Однако в этом случае требуется несколько большее количество TMSCl, чем когда используют только TMSI. При 1 эквиваленте TMSCl и 1,5 эквивалентах йода реакция протекает только до 80% преобразования (вариант 6), но если увеличить уровень TMSCl до 2 эквивалентов, сохраняя уровень йода, равный 1,5 эквивалентам, то можно добиться 100% преобразования (вариант 7). В позиции C-17 в реакции могут быть допущены функциональные группы сложных эфиров и карбоновой кислоты, что позволяет получить соответствующие 2-йодоаналоги при отличном выходе продукта (вариант 10, 11). Никакого дигалогенирования не наблюдалось.

ПРИМЕР 4

TMSI в качестве посредника при производстве α -йодо- ϵ -капролактама:

ϵ -капролактама (1,78 г, $1,57 \times 10^{-2}$ молей) и ТМЭДА (12,0 мл, $7,95 \times 10^{-2}$ молей) были растворены в 60 мл сухого CH_2Cl_2 и охлаждены до -10°C в атмосфере азота. TMSI (6,9 мл, $4,85 \times 10^{-2}$ молей) медленно добавляли и смесь перемешивали в течение 15 мин. Температура реакции поддерживалась на уровне -10°C , а I_2 (6,0 г, $2,31 \times 10^{-2}$ молей) добавляли сразу. Реакция протекала в течение 30 минут при температуре -10°C и была прекращена с помощью сернистокислого натрия (100мл, 10% водный раствор). Слои разделили, после чего фаза CH_2Cl_2 была промыта с помощью 20 мл 1,2 N HCl. Фаза CH_2Cl_2 была отделена, высушена и извлечена. В результате получена искомая смесь желтоватого цвета.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz). 6.44 (s, 1H), 4.75–4.88 (m, 1H), 3.38–3.60 (m, 1H), 3.10–3.34 (m, 1H), 1.78–2.06 (m, 4H), 1.37–1.78 (m, 2H).

ПРИМЕР 5.

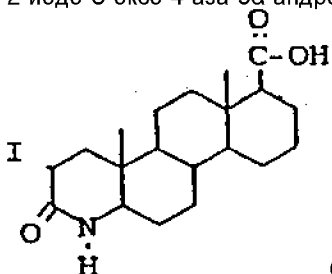
Использование TMSI в качестве связующего звена при производстве 3-йодо-2,3,4,5-тетрагидро-1-Н-[1-(бензазепин-2-он)]:

2,3,4,5-тетрагидро-1-Н-[1-(бензазепин-2-он)] (0,1 г, $6,2 \times 10^{-4}$ молей) и ТМЭДА (0,5мл, $3,3 \times 10^{-3}$ молей) были растворены в сухом CH_2Cl_2 и охлаждены до -10°C в атмосфере азота. После этого медленно добавили TMSI (0,18 мл, $1,26 \times 10^{-3}$ молей) и смесь перемешивали в течение 15 минут. Температура реакции поддерживалась на уровне -10°C , а I_2 (0,24 г, $9,2 \times 10^{-4}$ молей) был добавлен сразу. Реакция протекала в течение 30 минут при -10°C и была прервана с помощью сернистокислого натрия (5 мл, 10% водный раствор). После разделения слоев фаза CH_2Cl_2 была промыта с помощью 5 мл 1,2 N HCl. Затем фаза CH_2Cl_2 была отделена, высушена и извлечена, в результате чего получена искомая смесь твердого белого продукта.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz). 8.50 (s 1H), 7.12–7.40 (m, 3H), 7.07 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.90–3.12 (m, 1H), 2.59–2.90 (m, 3H).

ПРИМЕР 6.

2-йодо-3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17 β -карбоновая кислота



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{INO}_3$

В суспензию 3-оксо-4-аза-5 α -андростан-17 β -карбоновой кислоты (1 г, 3,13 ммоль) в толуоле (20 мл) были добавлены тетраметилэтилендиамин (1,8 мл, 12 ммоль) и хлористый триметилсилил (1,14 мл, 9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа раствор был охлажден в ледяной ванне. Затем был добавлен йод (1,51 г, 6 ммоль) и смесь взбалтывали при охлаждении в течение 6 часов. После извлечения раствора толуола с помощью 10% водного раствора бисульфита натрия последовало подкисление осажденного продукта с помощью 1N HCl, который затем был извлечен фильтрацией. После промывания в толуоле и ацетонитриле было получено 1,3 г искомой смеси в виде бесцветных кристаллов, структура которых была подтверждена с помощью ЯМР и FAB-MS.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ 4.96 (dd, $J=10.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=12.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J=13.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.20–1.91 (m, 3H), 1.91–1.64 (m, 4H), 1.64–0.98 (m, 10H), 0.98–0.79 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

ПРИМЕР 7

N-4-метилбензил-2-йодо-пропионамид:

Методика практически идентична той, которая описана в Примере 4, но здесь при получении искомого компонента в качестве исходного материала использовалась прямая цепь N-4-метилбензил-2-йодо-пропионида.

$^1\text{H NMR}$ (300 М Hz). 7.16 (dd, $J=11.3$ Hz, 8.4 Hz, 4H),
4.47 (q, $J=7.0$, 1H), 4.30–4.46 (m, 2H), 2.34 (s, 3H),
1.98 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

ПРИМЕР 8

Метил-2-йодо-3-оксо-4-аза-5 α -андрастан-17 β -карбоксилат:

Искомая смесь была получена с помощью методики, описанной в Примере 4.

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) δ 6.99 (s, 1 H), 4.74 (dd, $J = 10.5$,
8.0 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.14 (dd, $J = 12.4$, 3.4
Hz, 1 H), 2.56 (dd, $J = 13.6$, 8.1 Hz, 1 H), 2.32 (t,
 $J = 9.1$ Hz, 1 H), 2.2–1.90 (m, 3 H), 1.90–1.57 (m, 4
H), 1.57–0.53 (m, 9 H), 0.84 (s, 3 H), 0.62 (s, 3 H).