



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 106 354⁽¹³⁾ C1
(51) МПК⁶ C 07 J 5/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 92004389/04, 03.11.1992

(30) Приоритет: 08.11.1991 FR 9113777

(46) Дата публикации: 10.03.1998

(56) Ссылки: ЕР, патент, 0123734, кл. C 07 J 41/00, 1984. СН, патент, 657860, кл. C 07 J 41/00, 1986.

(71) Заявитель:
Руссель-Юклаф (FR)

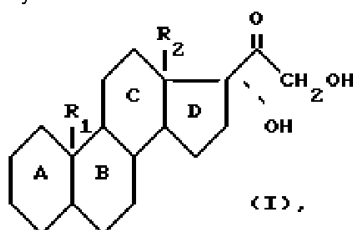
(72) Изобретатель: Жан Бюандиа[FR],
Мишель Вива[FR]

(73) Патентообладатель:
Руссель-Юклаф (FR)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 20-ОКСО, 17 α 21-ДИГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ПРЕГНАНА И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

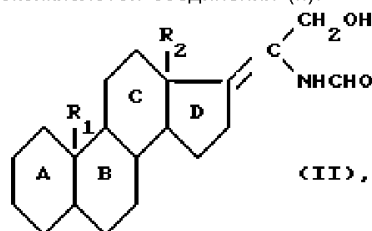
(57) Реферат:

Использование: в качестве стероидного препарата. Сущность: продукт: 20-оксо, 17 α , 21-дигидроксипроизводные прегнана общей формулы 1:

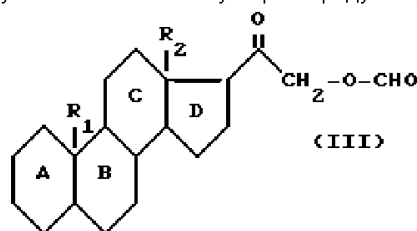


где R₁ - H, CH₃, R₂ - CH₃, C₂H₅, циклы A, B, C и D могут включать одну или несколько двойных связей в положении 1(2), 3(4), 4(5) или 9(11), или 3(4) и 5(6), или 4(5) и 6(7), или 1(2) и 4(5), или 1(2), 4(5) и 6(7), могут быть замещены одной или несколькими гидроксильными функциональными группами, возможно защищенными в положении 3,9 и/или 11 в одной или двумя кетонowymi функциональными группами, возможно защищенными, в положении 3, и/или 11 одним или двумя атомами фтора, хлора или брома в положении 6 и/или 9 α , одним или несколькими метильными или этильными радикалами в положении 2,6,7 и/или 16 α ,

или 16 β или одним или двумя метоксильными или этоксильными группами в положении 3. Продукт получают путем окисления пероксиислотой соединения (II):



где R₁, R₂ A, B, C, D имеют указанные значения, в присутствии воды в среде смешивающегося с водой растворителя с получением соответствующего продукта (III):



с последующим сольволизом в кислой или основной среде и снятии при необходимости защитных групп. 2 с. и 13 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 106 354** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 J 5/00**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 92004389/04, 03.11.1992

(30) Priority: 08.11.1991 FR 9113777

(46) Date of publication: 10.03.1998

(71) Applicant:
 Russel'-Juklaf (FR)

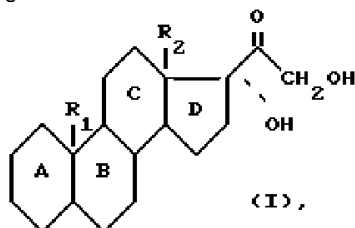
(72) Inventor: Zhan Bjuandia[FR],
 Mishel' Viva[FR]

(73) Proprietor:
 Russel'-Juklaf (FR)

(54) **METHOD OF PREPARING 20-OXO, 17 α , PREGNANE 21-DIHYDROXY- DERIVATIVES AND INTERMEDIATE PRODUCTS**

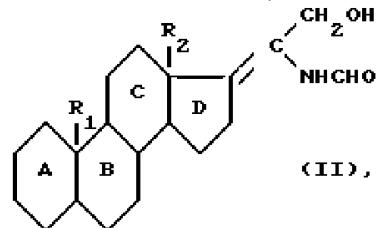
(57) Abstract:

FIELD: as steroidal agent. SUBSTANCE: product: present invention describes 20-oxo, 17 α , pregnane 21-dihydroxy derivatives of general formula I: wherein

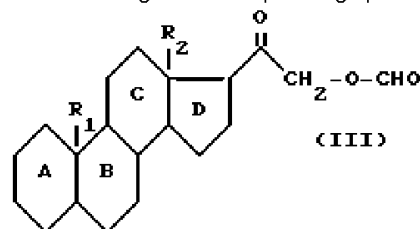


R₁ is H or CH₃; R₂ is CH₃ or C₂H₅; cycles A, B, C and D include one or more double bonds in positions 1(2), 3(4), 4(5) or 9(11), or 3(4) and 5(6), or 4(5) and 6(7), or 1(2) and 4(5), or 1(2), 4(5) and 6(7), are substituted by one or more hydroxy functional groups, optionally protected in position 3,9 and/or 11 with one or two ketone functional group, optionally protected in position 3 and/or 11, with one or two fluorine, chlorine or bromine in position 6 and/or 9 α , with one or more methyl or ethyl groups in positions 2,6 and 7, or and/or 16 α or 16 β with one or two

methoxy or ethoxy groups in position 3. Product is prepared by oxidation with peroxy acid of compound (II): wherein



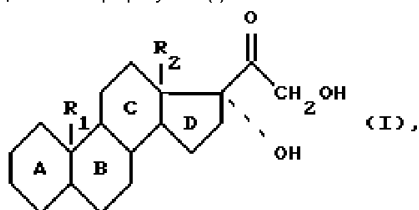
R₁, R₂, A, B, C and D are as defined above, in the presence of water in water-miscible solvent to give corresponding product (III):



followed by solvolysis in acid or basic medium and optionally removed of protecting groups. EFFECT: more efficient preparation method. 16 cl

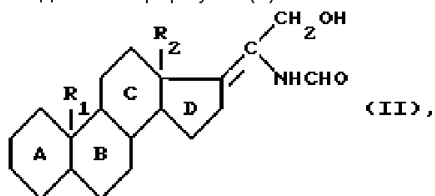
Предметом настоящего изобретения являются новый метод получения 20 оксо 17 α , 21-дигидроксипроизводных прегнана и полученные новые промежуточные продукты.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является метод получения соединений формулы (I):



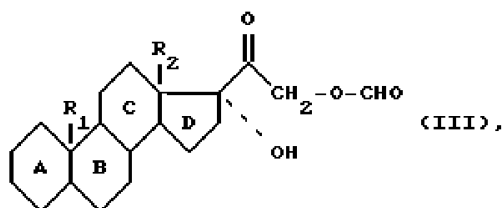
где

R₁ представляет собой атом водорода, алкильный радикал, включающий от 1 до 4 атомов углерода, с возможным замещением кислород- или азотсодержащей функциональной группой или галогенным атомом, или R₁ представляет собой алкенильный или алкинильный радикал, включающий от 2 до 4 атомов углерода, R₂ представляет собой алкильный радикал, включающий от 1 до 4 атомов углерода, циклы A, B, C и D могут включать одну или несколько двойных связей и могут замещаться одной или несколькими гидроксильными или кетонowymi функциональными группами с возможностью защиты, одним или несколькими галогенными атомами, одним или несколькими алкильными или алкилоксильными радикалами, включающими от 1 до 4 атомов углерода, или одним или несколькими алкенильными или алкинильными радикалами, включающими от 2 до 4 атомов углерода, отличающийся тем, что соединение формулы (II):



в которой

R₁, R₂, A, B, C и D такие, как определено выше, вводится в реакцию с окислителем в присутствии воды и в среде растворителя, хотя бы частично смешивающегося с водой, для получения продукта формулы (III):



в которой

R₁, R₂, A, B, C и D такие, как определено выше, который подвергается сольволизу в кислой или основной среде и, при необходимости, реакции аннулирования защиты защищенных гидроксильных или кетонowych функциональных групп, которые могут иметься в наличии.

Когда R₁ представляет собой алкильный радикал, речь, в первую очередь, идет о

метиловом или этиловом радикале.

Когда R₁ представляет собой алкильный радикал, замещенный кислородсодержащей функциональной группой, речь, в первую очередь, идет о гидроксиметильном или гидроксипропильном радикале, о формильном радикале или ацетильном радикале.

Когда R₁ представляет собой алкильный радикал, замещенный азотсодержащей функциональной группой, речь, в первую очередь, идет о цианильном радикале или таком радикале, как аминометильный или аминопропильный.

Когда R₁ представляет собой алкильный радикал, замещенный галогеном, речь, в первую очередь, идет о радикале -CH₂Hal, в котором Hal представляет собой атом хлора, фтора или брома.

Когда R₁ представляет собой алкенильный радикал, речь, в первую очередь, идет о винильном или аллильном радикале.

Когда R₁ представляет собой алкинильный радикал, речь, в первую очередь, идет об этинильном радикале.

R₂ представляет собой, в первую очередь, метильный или этильный радикал.

Когда циклы A, B, C и D включают одну или несколько двойных связей, речь, в первую очередь, идет о двойной связи в положении 1(2), 3(4), 4(5) или 9(10) или о системе двойных связей, конъюгированных в положении 3(4) и 5(6) или 4(5) и 6(7), или 1(2) и 4(5), или же об ароматической системе из трех линейных связей 1, 3, 5, или о системе из трех двойных связей 1(2), 4(5), 6(7).

Когда циклы A, B, C и D замещены одной или несколькими гидроксильными функциональными группами, речь, в первую очередь, идет о гидроксильной группе в положении 3, 9 или 11. Когда гидроксильная функциональная группа (гидроксильные функциональные группы) защищена (защищены), речь, в первую очередь, идет о защите в виде сложных эфиров органических кислот, таких как, например, уксусная или муравьиная, или эфиров низшего алкила, например метила или этила, силиловых эфиров, например триалкилсилила, такого, как триметил или диметил-трет-бутилсилил, триарилсилила, такого как трифенилсилил, или диарилалкилсилила, такого как дифенил-трет-бутилсилил, или же эфира тетрагидропиранила.

Когда циклы A, B, C и D замещены одной или несколькими кетонowymi функциональными группами, речь, в первую очередь, идет о кетоновой группе в положении 3 или 11. Когда кетонвая группа в положении 3 защищена, речь, в первую очередь, идет о защите в виде кетала, циклического или нециклического тиоацетала, эфира енола или же оксима. Когда кетонвая функциональная группа в положении 11 защищена, речь, в первую очередь, идет о защите в виде эфира енола.

Когда циклы A, B, C и D замещены одним или несколькими галогенными атомами, речь, в первую очередь, идет об атоме фтора, хлора или брома в положении 6 или 9 α .

Когда циклы A, B, C и D замещены одним или несколькими алкильными радикалами, речь, в первую очередь, идет о метильном или этильном радикале в положении 2, 6, 7

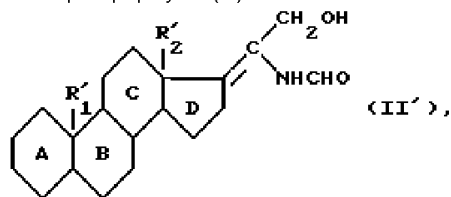
или 16 α или 16 β .

Когда циклы А, В, С и D замещены одним или несколькими алкилоксильными радикалами, речь, в первую очередь, идет о метоксильном или этоксильном радикале в положении 3 или 11 β .

Когда циклы А, В, С и D замещены одним или несколькими алкинильными радикалами, речь, в первую очередь, идет о винильном или аллильном радикале в положении, например, 11 β .

Когда циклы А, В, С и D замещены одним или несколькими алкинильными радикалами, речь, в первую очередь, идет об этинильном радикале в положении, например, 11 β .

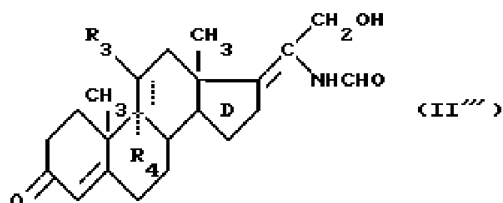
Предметом настоящего изобретения, в частности, является определенный выше метод, отличающийся тем, что на первом этапе используется соединение формулы (II'), отвечающее формуле (II'):



в которой

R₁' представляет собой атом водорода или метильный радикал, R₂' представляет собой метильный или этильный радикал, циклы А, В, С и D могут включать одну или несколько двойных связей в положении 1(2), 3(4), 4(5) или 9(11), или 3(4) и 5(6), или 4(5) и 6(7), или 1(2) и 4(5), или 1, 3, 5, или 1(2), 4(5) и 6(7) и могут быть замещены одной или несколькими гидроксильными функциональными группами в положении 3,9 и/или 11, одной или двумя кетонными функциональными группами в положении 3 и/или 11, одним или двумя атомами фтора, хлора или брома в положении 6 и/или 9 α , одним или несколькими метильными или этильными радикалами в положении 2, 6, 7 и/или 16 α или 16 β , одним или двумя метоксильными или этоксильными радикалами в положении 3 и/или 11 β , винильным или алкильным радикалом в положении 11 β или этинильным радикалом в положении 11 β .

Предметом настоящего изобретения, в частности, является определенный выше метод, отличающийся тем, что на первом этапе используется соединение формулы (II), отвечающее по формуле (II'):

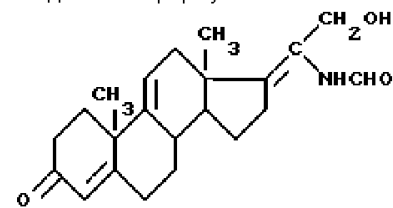


в которой либо пунктирная линия в положении 9(11) представляет собой вторую связь, а R₃ и R₄ являются атомом водорода, либо пунктирная линия не представляет собой вторую связь, и R₃ является атомом водорода, β -гидроксильным радикалом или радикалом оксо, а R₄ является атомом водорода, либо R₃ является атомом

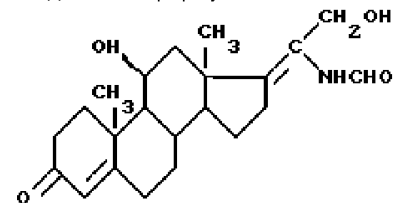
водорода, а R₄ представляет собой α -гидроксильный радикал.

Таким образом, предметом настоящего изобретения, в первую очередь, является определенный выше метод, отличающийся тем, что на первом этапе используется:

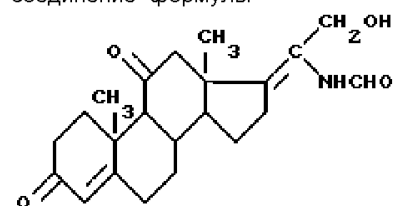
соединение формулы



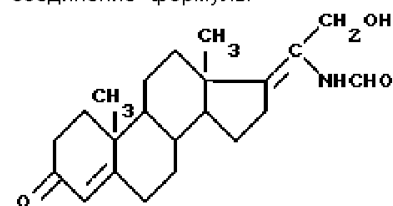
соединение формулы



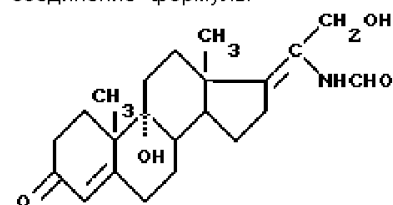
соединение формулы



соединение формулы



соединение формулы



Окислитель, используемый в методе, являющемся предметом настоящего изобретения, может быть выбран в группе, состоящей из пероксидов, например из надбензойной, метаклорнадбензойной, надуксусной, надъянтарной, надфталевой, надмуравьиной или надвольфрамовой кислоты, перекиси водорода, используемой самостоятельно или в присутствии гексахлорацетона, или гидроперекисей, например гидроперекиси трет-бутила, используемой в присутствии ацетилацетоната ванадия в каталитическом количестве. Предпочтение отдается перекислотам и, в первую очередь, надфталевой кислоте.

Само собой разумеется, что можно использовать, не выходя за рамки изобретения, перекислоту, полученную перед самым ее использованием путем воздействия перекиси водорода на соответствующую кислоту или на соответствующий ангидрид.

Используемым растворителем может быть спирт, например, метанол, этанол, изопропанол; эфир, например

тетрагидрофуран, диоксан; сложный эфир, например этилацетат; кетон, например ацетон, метилэтилкетон; амид, например диметилформамид. Этим растворителем может также быть, например, ацетонитрил или уксусная кислота. Предпочтение следует отдавать, в первую очередь, предельным спиртам жирного ряда.

При необходимости операции можно производить в присутствии фазопереносчика, которым может быть, например, хлористый триэтилбензиламмоний или бромид тетрабутиламмония. Сольволизом

соединения формулы (III) является, в первую очередь, алкоголиз, протекающий в присутствии основания, такого как щелочной гидроксид, например едкий натр или едкое кали, или щелочной карбонат, например карбонат натрия или калия, или в присутствии водного раствора сильной кислоты, которой может быть неорганическая или органическая кислота, такая как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, уксусная.

Основание может быть использовано в каталитическом количестве. В качестве спирта используется, в первую очередь, метанол или этанол.

Сольволизом может также являться гидролиз, производимый с использованием вышеуказанных оснований.

Как указано выше, на первом этапе метода, являющегося предметом изобретения, может использоваться соединение формулы (II), в которой гидроксильные и кетонные функциональные группы в случае их присутствия защищены. Само собой разумеется, что в зависимости от типа защитной группы или защитных групп (то есть от их чувствительности или нечувствительности в кислой или щелочной среде) полученные соединения формулы (III) и (I) могут содержать функциональные группы с аннулированной защитой и что во избежание этого следует выбрать подходящую защиту. Специалистам будет не трудно произвести подобный выбор.

Предметом настоящего изобретения также является описанный выше метод, отличающийся тем, что операция выполняется без промежуточного выделения соединения формулы (III).

Предпочтительными условиями внедрения изобретения являются те же, что указаны выше.

Следует только отметить, что до выполнения сольволиза формиата формулы (I) может оказаться предпочтительным нейтрализовать окисляющую способность среды.

Соединения формулы (II), как правило, известны и описаны, в частности, в патенте ЕЭС ЕР 023856. Некоторые из указанных соединений, включающие гидроксильные или кетонные функциональные группы, могут быть описаны только в защищенной форме или в форме с аннулированной защитой. Специалисту будет не трудно получить из известного соединения ту или другую форму.

Окисление енамидов формулы (II) надкислотами уже испытывалось ранее с целью получения соединения формулы (I) (Nedelec и др.// (J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1981, p. 775). Опыты с соединением, содержащим ароматический цикл А, не дали положительных результатов, поскольку они

привели к разрыву цепи в положении 17 с получением соответствующего 17-оксопроизводного. Другой опыт подобного типа в отношении прегна 4, 17(20)-диен-3-она описан в нижеследующей экспериментальной части.

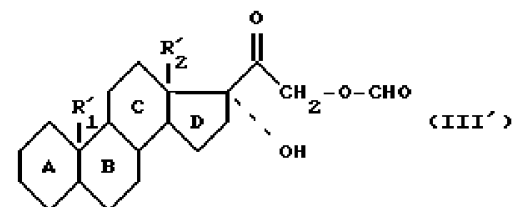
Согласно вышеуказанной статье введение кислородсодержащей функциональной группы в цепь в положении 17 оказалось возможным только при использовании особого реактива: тетрауксусноуксусного свинца, в соответствии с методом, описанным Бартоном и др. (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, p. 1242). Указанный метод привел к промежуточному получению диацетата в положении 17 α , 21. Именно этот частный метод также использован для окисления 9 α -ОН производного (патентная заявка ЕЭС 0336521), при этом указывается, что реактив преимущественно используется в безводной среде.

При этом удалось сделать вывод, что особая енамидная цепь в положении 17 чрезвычайно не прочна при контакте с окислителями, в частности с надкислотами. На основании информации, приведенной Неделеком и др., сделан вывод, что указанные енамиды, являющиеся ценными промежуточными звеньями при восстановлении цепи кортизонов в положении 17, требовали использования особого реактива, который, в первую очередь, является реактивом для гидроокислирования, а не для окисления.

Метод, являющийся предметом настоящего изобретения, позволил преодолеть указанное заблуждение, доказав, что в не слишком явных условиях реакции данного типа, а именно в присутствии воды, имеется возможность производить эффективное окисление енамидов формулы (II), в частности надкислотами, то есть в промышленных условиях, для получения соответствующих 17 α ,

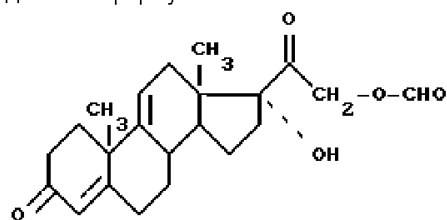
21-дигидроксипроизводных. В качестве промежуточного продукта настоящего метода получают в положении 21 моноформиат [соединение (III)], который чрезвычайно легко поддается гидролизу, в частности, путем алкоголиза в щелочной или кислой среде.

И, наконец, предметом настоящего изобретения в качестве новых промышленных продуктов и, в частности, в качестве промежуточных продуктов, необходимых для внедрения метода изобретения, является соединение формулы (III'):

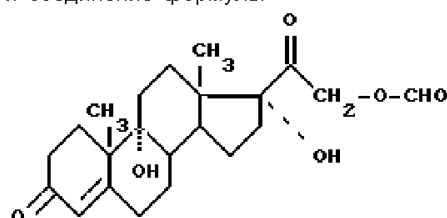


в которой R'1, R'2 и циклы А, В, С и D - такие, как определено выше, за исключением соединений, в которых R'2 представляет собой метильный радикал, либо R'1 представляет собой метильный радикал, в положениях 1 и 4 имеются две двойные связи, в положении 3 имеется радикал оксо, в

положении 11 - гидроксильный радикал или радикал оксо, или гидроксильный радикал в положении 11 и метильный радикал в положении 16β, либо R₁' представляет собой метильный радикал, в положении 4 имеется двойная связь, в положении 3 имеется кетоновая функциональная группа, а в положении 11 - атом водорода, гидроксильный радикал или радикал оксо, либо R₁' представляет собой метильный радикал, в положении 3 имеется гидроксильная функциональная группа, а в положении 11 - функциональная группа оксо, либо R₁' представляет собой атом водорода, в положении 4 имеется двойная связь, в положении 3 имеется кетоновая функциональная группа и, в частности, соединение формулы:



и соединение формулы



Соединения формулы (I), полученные в соответствии с методом настоящего изобретения, являются либо соединениями, известными своими терапевтическими свойствами, либо известными промежуточными продуктами, которые могут использоваться при приготовлении активных терапевтических соединений.

Пример 1. 11β, 17α, 21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (Гидрокортизон)

Этап А, 21-Формилокси-11β, 17α -дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион

В среде инертного газа смешивают 0,81 г 20-формамидо- 11β, 21-дигидроксипрегна-4,17(20)-диен-3-она, 6,4 см³ воды и 6,4 см³ метанола. После этого при температуре 22 - 23°C, взбалтывая, добавляют 0,8 см³ 50-процентного раствора надфталевой кислоты (полученной на основе 2 г фталевого ангидрида, который за 15 мин растворяют при температуре 40°C в смеси 1 см³ 50-процентной перекиси водорода и 2 см³ метанола), а затем после взбалтывания в течение 1 ч 30 мин - еще 0,8 см³ надфталевой кислоты, и через 4 ч - еще 0,5 см³ надфталевой кислоты. После взбалтывания в течение 3 ч смесь охлаждают до температуры 5°C, кристаллы обезвоживают и промывают водой и водным раствором бикарбоната натрия, после чего высушивают. Таким образом получают 0,586 г искомого продукта.

Инфракрасный спектр (Вазелиновое масло):

Поглощение: 3420 и 3315 см⁻¹ (ОН), 1735, 1715 и 1625 см⁻¹ (C = O формат,

20-кето и Δ⁴ -3-кето).

Спектр ЯРМ (Диметилсульфоксид):

18-CH₃ : 0,77(s); 19-CH₃ : 1,37(s); H₁₁ : 4,27(m); 1H (мобильн.): 4,36 (d) и 5,44(s); CO - CH₂-O: 4,83(d) и 5,18(d); H₄: 5,56 (s); -CHO : 8,33 (s).

Этап Б. 11β, 17α, 21-Тригидроксипрегн-4-ен-3,20-дион(Гидрокортизон)

В среде инертного газа смешивают 0,575 г продукта, полученного на этапе А, и 10 см³ метанола, после чего добавляют 0,05 г карбоната калия. Полученную смесь взбалтывают в течение 30 мин и добавляют 0,7 см³ 1 н. серной кислоты. Затем выполняют концентрацию при пониженном давлении, и остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюент : трихлорметан-метанол (95:5)). В результате получают 0,502 г гидрокортизона Т. пл. - 210 °C.

[α]_D = + 151,6°(с = 1% EtOH).

Пример 2. Испытание в безводной среде

В среде инертного газа смешивают 0,05 г 20-формамидо - 11β,

21-дигидроксипрегна-4,17(20)-диен-3-она и

0,5 см³ метанола. При комнатной

температуре добавляют 0,05 г надфталевой

кислоты и взбалтывают в течение 20 ч.

Хроматография реакционной среды в

растворяющей системе

метиленхлорид-метанол (95 : 5) выявляет

отсутствие исходного продукта, а также

полное отсутствие 21-формата

гидрокортизона и наличие значительного

количества

11β -гидроксиандрост-4-ен-3,17-диона,

идентифицируемого путем сравнения с

этанолом R_f = 0,39.

Спектр ЯРМ (CDCl₃, 300 МГц):

1,17 (s) : 18-CH₃; 1,47 (s) : 19-CH₃; 4,47

(g) : H₁₁(экваториальн.); 5,70 (d) : H₄.

Приготовление 20-формамидо- 11β,

21-дигидроксипрегна-4,17 (20)-диен-3-она

9 г 3-этокси- 11β,

21-дигидрокси-20-формамидопрегна-3,5,

17(20)-триена (описанного в патенте ЕЭС ЕР

023856) растворяют в 90 см³ уксусной

кислоты с 5% воды и взбалтывают в течение

30 мин при комнатной температуре в среде

инертного газа. Затем охлаждают примерно

до 0°C, медленно добавляют 140

см³ гидрата окиси аммония при 22 °Соме и

экстрагируют с использованием

трихлорметана. После этого органическую

фазу промывают водой, высушивают и

доводят до сухого состояния. Таким образом

получают 8,1 г целевого продукта, который

можно подвергнуть очистке путем

хроматографии на двуокиси кремния (элюент :

трихлорметан-метанол (95 : 5) .Т. пл.≈238°C.

[α]_D = + 91 ± 2,5°(с = 0,5% этанола).

Инфракрасный спектр (Вазелиновое масло):

Поглощение: 3435 - 3242 см⁻¹ (NH/OH);

1665 - 1655 см⁻¹ (C=O); 1610 - 1523 см⁻¹(C=C

сопряж. - NH деформ.).

Пример 3. 17α,

21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион

Этап А. 21-Формилокси- 17α -

гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион

При комнатной температуре взбалтывают

2 г
20-формамидо-21-гидроксипрегна-4,17(20)-ди-
ен-3-она в 20 см³ воды и 20 см³ метанола.
Затем при температуре 23°C медленно
добавляют за 3 ч 30 мин 7 см³ перекислоты,
полученной из 2,66 г надфталевого
ангидрида, 4 см³ метанола и 1,9
см³ 50-процентной перекиси водорода, при
2-часовом взбалтывании. Реакционную среду
взбалтывают и добавляют за 1 ч 20 см³,
полученную взвесь взбалтывают,
центрифугируют, промывают смесью
метанола и воды (1 : 1), высушивают при
пониженном давлении и получают 1,4 г
сырого продукта, который подвергают
хроматографии на двуокиси кремния (элюент :
метиленхлорид-метанол (85 : 15), а затем (80
: 20)).В результате получают 0,9 г искомого
продукта. Т. пл. - 186°C.

Инфракрасный спектр

Поглощение: 3615 см⁻¹ OH
(+ассоцииров.); 1739 см⁻¹ $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C=O} \end{array}$ 1722

см⁻¹ 20-кето; 1661 см⁻¹ 3-кето Δ^4 ; 1615
см⁻¹ C=C.

Этап Б. 17 α ,
21-Дигидроксипрегн-4-ен-3,20-дион

В среде инертного газа в течение 30 мин
смешивают 0,27 г продукта, полученного на
этапе А, и 5 см³ метанола, после чего
добавляют 20 мг карбоната калия,
взбалтывают в течение 10 мин,
центрифугируют осадок, промывают его
водой, высушивают при пониженном
давлении и получают 0,204 г искомого
продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl₃)

Поглощение: 3615 см⁻¹ (OH); 1708 - 1661
см⁻¹ (C = O); 1615 см⁻¹ (C = C).

Приготовление

20-формамидо-21-гидроксипрегна-4,17(20)-ди-
ен-3-она

Этап А. 3-Этоксиг-3,5-андростадие-17-он

В среде инертного газа при температуре
65°C взбалтывают 50 г
андрост-4-ен-3,17-диона в 150 см³ этанола в
присутствии 50 см³ этилортоформиата. После
полного растворения добавляют 2,5
см³ этанолового раствора серной кислоты
(0,2 см³ /100 см³).По истечении 1 ч после
начала реакции, охладив до 60°C, а затем до
50°C, вызывают кристаллизацию, охлаждают
до 25°C за 1 ч 30 мин, добавляют 10
см³ воды, взбалтывают в течение 1 ч 30 мин,
вновь добавляют 10 см³ воды, взбалтывают в
течение 40 мин, центрифугируют
образовавшийся осадок, промывают его
смесью воды и спирта в соотношении (25 :
75), а затем (50 : 50) и высушивают при
пониженном давлении. Таким образом
получают 46,5 г искомого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl₃)

Поглощение: 1732 см⁻¹ (17-кето);
1652-1626 см⁻¹ 3(EtO)3,5-диен.

Этап Б.

3-Этоксиг-20-формамидопрегна-3,5,17(20)-три-
ен-21-оат этила

7 г трет-бутилата калия растворяют в 38
см³ тетрагидрофурана, охлаждают до
0/+5 °C, добавляют за 20 мин 6,8

см³ изоцианоацетата этила, растворенного в
38 см³ тетрагидрофурана, взбалтывают в
течение 15 мин, добавляют за 30 мин 15 г
продукта, полученного на этапе А, в 75
см³ тетрагидрофурана. Затем в течение 4 ч
выдерживают при температуре от 0 до + 5°C,
добавляют водный раствор хлорида аммония
(7,5 г/75 см³), частично концентрируют при
пониженном давлении при комнатной
температуре. Затем в образовавшуюся взвесь
добавляют 80 см³ воды, осадок
центрифугируют, промывают его водой,
высушивают при пониженном давлении при
температуре 35°C, и получают 20,7 г
искомого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl₃)

Поглощение: 3415 и 3390 см⁻¹(NH); 1695
см⁻¹(C=O); 1652 и 1626 см⁻¹(C=C).

Этап В.

20-Формамидо-21-гидроксипрегна-4,17(20)-ди-
ен-3-он

В среде инертного газа охлаждают до
температуры -5°C 10 см³ алюмогидрида
лития в 100 см³ тетрагидрофурана,
добавляют 10 г продукта, полученного на
этапе Б, а затем взбалтывают в течение 1 ч
30 мин при температуре 0°C. После этого
добавляют 2 г хлорида аммония, а затем, дав
температуре подняться до +10°C, добавляют
за 50 мин 40 см³ раствора с 25% хлорида
аммония. Взбалтывают в течение 15 мин,
осадок центрифугируют, промывают смесью
метиленхлорида и метанола (1:1),
растворитель выпаривают, и получают 10 г
сырого продукта, который забирают 50
см³ трихлорметана, добавляют 5 см³ воды и
5 см³ уксусной кислоты, взбалтывают в
течение 1 ч, вновь добавляют 5 см³ уксусной
кислоты и взбалтывают в течение 5 ч. После
этого выполняют нейтрализацию путем
добавления 2 н. едкого натра, отстаивают,
экстрагируют водную фазу с использованием
метиленхлорида, высушивают и удаляют
растворитель при пониженном давлении.
После хроматографии на двуокиси кремния
(элюент: метиленхлорид-изопропанол (от 3 до
12%) получают 2,75 г целевого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl₃)

Поглощение: 3610 см⁻¹(OH); 3440
см⁻¹(NH); 1672 см⁻¹ (сопряж. кетон+формил);
1616 см⁻¹(C=C).

Пример 4. 17 α , 21 -
Дигидроксипрегна-4,9(11)-диен-3,20-дион

Этап А. 21-Формилокси-
17 α -гидроксипрегна 4,9 (11)-диен 3,20-дион
При комнатной температуре взбалтывают
0,4 г

20-формамидо-21-гидроксипрегна-4,9(11),
17(20)-триен-3-она в 4 см³ воды и 2
см³ метанола. Затем при температуре 23°C
медленно добавляют за 4 ч 30 мин 1,2
см³ перекислоты, полученной из 0,532 г
надфталевого ангидрида, 0,8 см³ метанола и
0,4 см³ 50-процентной перекиси водорода,
при взбалтывании при температуре 45°C.
Реакционную среду продолжают взбалтывать,
добавляют за 1 ч 4 см³ воды, полученную
взвесь взбалтывают в течение 30 мин,
центрифугируют, промывают смесью
метанола и воды (75:25), высушивают при
пониженном давлении, и получают 0,18 г

сырого продукта, содержащего смесь искомого продукта и соответствующего эпоксида α 9,11.

Инфракрасный спектр

Поглощение: 3614 см^{-1} (ОН (+ассоцииров.)); 1740 см^{-1} ; 1722 см^{-1} 20-кето; 1666 см^{-1} 3-кето Δ^4 ; ; 1616 см^{-1} C=C.

Этап Б. 17α , 21-дигидроксипрегна-4,9(11)-диен-3,20-дион

В среде инертного газа в течение 30 мин смешивают 100 мг продукта, полученного на этапе А, и $1,9\text{ см}^3$ метанола, после чего добавляют 7,2 мг карбоната калия, взбалтывают в течение 30 мин, добавляют 5 см^3 воды, взбалтывают в течение 15 мин, центрифугируют осадок, промывают его водой и высушивают при пониженном давлении. После хроматографии на двуокиси кремния (элюент: трихлорметан-изопропанол (95:5) получают 43 мг искомого продукта и 35 мг соответствующего эпоксида α 9(10).

Инфракрасный спектр (CHCl_3) кортинена

Поглощение: $3520\text{--}3480\text{ см}^{-1}$ (ОН); $1710\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ (C=O); 1610 см^{-1} (C=C).

Приготовление

20-формамидо-21-гидроксипрегна-4,9(11), 17(20)-триен-3-она

Этап А. 3-Этокси 3,5,9(11)-андростатриен-17-он

Операции выполняются, как на этапе А приготовления 3, с использованием на начальной стадии 50 г андрост-4,9(11)-диен-3,17-она. В результате получают 37,4 г искомого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl_3)

Поглощение: 1732 см^{-1} (17-кето); $1656\text{--}1629\text{ см}^{-1}$ (3(EtO)3,5-диен).

Этап Б.

3-Этокси-20-формамидопрегна-3,5,9(11),17(20)-тетраен-21-оат этила

Операции выполняются, как на этапе Б приготовления 3, с использованием 15 г продукта, полученного на вышеприведенном этапе А, в результате чего получают $20,1\text{ г}$ искомого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl_3)

Поглощение: $3417\text{ и }3389\text{ см}^{-1}$ (NH); 1697 см^{-1} (C=O); $1656\text{ и }1629\text{ см}^{-1}$ (C=C).

Этап В.

3-Этокси-20-формамидо-21-гидроксипрегна-3,5,9(11), 17(20)-тетраен

$2,5\text{ г}$ енамида, полученного на этапе Б, добавляют за 30 мин в $2,8\text{ см}^3$ алюмогидрида лития в 25 см^3 тетрагидрофурана, охлажденного до $0/5^\circ\text{C}$. Затем смесь взбалтывают в течение 15 мин, добавляют за 45 мин $1,6\text{ см}^3$ 30-процентного водного раствора первичного фосфата натрия, а затем 10 см^3 тетрагидрофурана и взбалтывают в течение 1 ч 30 мин, давая температуре подняться до комнатной. После этого производят фильтрацию, промывают смесь тетрагидрофураном и трихлорметаном (1:1), а затем смесью трихлорметана и этанола (2:1). Растворители фильтрата выпаривают, остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюент: метиленхлорид-изопропанол (92,5:7,5 при 2% триэтиламина), и получают $1,49\text{ г}$ искомого продукта.

Инфракрасный спектр (CHCl_3)

Поглощение: 3437 см^{-1} (NH); 1608

см^{-1} (C=O); 3612 см^{-1} (ОН); $1657\text{ и }1629\text{ см}^{-1}$ (EtO)3,5-диен.

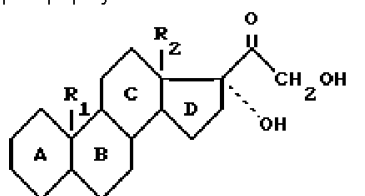
Этап Г.

20-Формамидо-21-гидроксипрегна-4,9(11),17(20)-триен-3-он

В течение 3 ч 30 мин в среде инертного газа взбалтывают 1 г продукта, полученного на этапе В, в 5 см^3 воды с добавлением 5 см^3 99,5-процентной уксусной кислоты. Затем полученную смесь вливают в смесь воды и льда, добавляют $2,9\text{ г}$ бикарбоната натрия, экстрагируют водную фазу с использованием метиленхлорида, высушивают, выпаривают растворитель, остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюент: метиленхлорид-изопропанол (92:8) и получают $0,55\text{ г}$ целевого продукта.

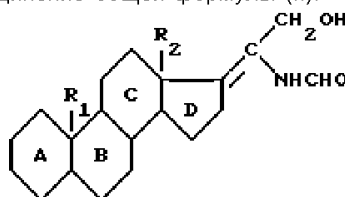
Формула изобретения:

1. Способ получения 20-оксо, 17α ,21-дигидроксипроизводных прегнана общей формулы I

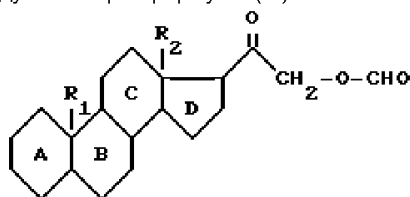


где R_1 - атом водорода или метил,

R_2 - метил или этил, циклы А, В, С и D могут включать одну или несколько двойных связей в положении 1(2), 3(4), 4(5) или 9(11), или 3(4) и 5(6), или 4(5) и 6(7), или 1(2) и 4(5), или 1(2), 4(5) и 6(7) и могут быть замещены одной или несколькими гидроксильными функциональными группами, возможно защищенными, в положении 3, 9 и/или 11; одной или двумя кетонowymi функциональными группами, возможно защищенными, в положении 3, и/или 11; одним или двумя атомами фтора, хлора или брома в положении 6 и/или 9 α ; одним или несколькими метильными или этильными радикалами в положении 2, 6, 7 и/или 16 α или 16 β ; или одним или двумя метоксильными или этоксильными группами в положении 3, отличающийся тем, что соединение общей формулы (II):



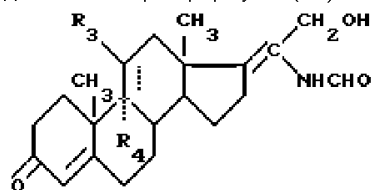
где R_1 , R_2 , А, В, С и D имеют вышеуказанные значения, вводят в реакцию с окислителем пероксикислотой в присутствии воды в среде растворителя, частично смешивающегося с водой с получением продукта общей формулы (III):



где R_1 , R_2 , А, В, С и D имеют вышеуказанные значения, который

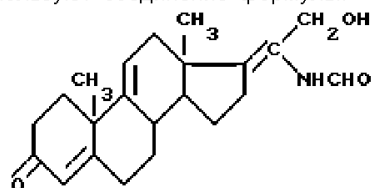
подвергают сольволизу в кислой или основной среде и при необходимости снимают защитные группы имеющихся гидроксильных или кетонных групп.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение общей формулы (II¹):

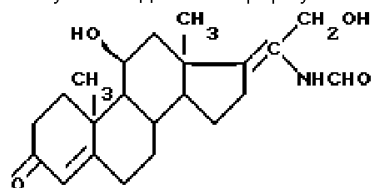


где линия --- представляет вторую углерод-углеродную связь, R₃ и R₄ - атомы водорода, или линия --- не представляет вторую связь, R₃ - атом водорода, β - гидроксил, оксо, а R₄ - атом водорода, или R₃ - атом водорода, а R₄ - α - гидроксил.

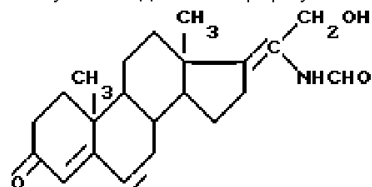
3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение формулы:



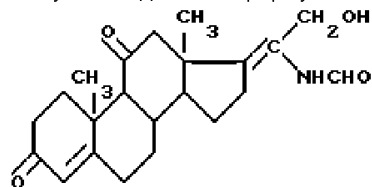
4. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение формулы:



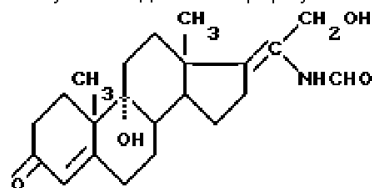
5. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение формулы:



6. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение формулы:



7. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве соединения формулы (II) используют соединение формулы:



8. Способ по п.1, отличающийся тем, что перокси кислотой является надфталевая кислота.

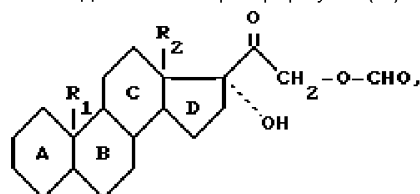
9. Способ по пп.1 - 8, отличающийся тем, что процесс проводят в среде предельного спирта жирного ряда.

10. Способ по пп. 1 - 9, отличающийся тем, что сольволизом соединения формулы (III) является алкоголиз, протекающий в присутствии основания гидроокиси или щелочного карбоната.

11. Способ по пп. 1 - 9, отличающийся тем, что сольволизом соединения формулы (III) является алкоголиз, протекающий в присутствии водного раствора сильной кислоты.

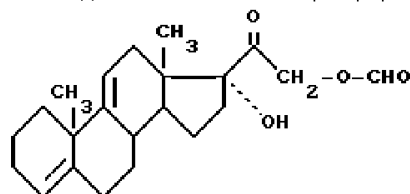
12. Способ по пп.1 - 9, отличающийся тем, что процесс проводят без промежуточного выделения соединения формулы (III).

13. Соединения общей формулы (III):



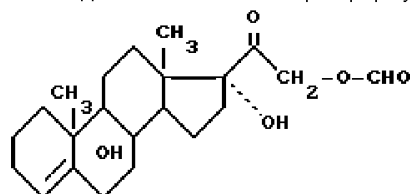
где R₁, R₂, A, B, C и D имеют значения, указанные в п.1, за исключением R₂ - метил и/или R₁ - метил, а в положениях 1 и 4 имеются две двойные связи, в положении 3 - радикал оксо, в положении 11 - гидроксил или оксо-, или гидроксил в положении 11 и метил - в положении 16β, или R₁ - представляет метил, в положении 4 имеется двойная связь, в положении 3 - кетонная группа, а в положении 11 - водород, гидроксил или оксо, или R₁ представляет метил, в положении 3 - гидроксил, а в положении 11 - оксо, или R₁ представляет водород, в положении 4 имеется двойная связь, в положении 3-кетонная группа в качестве промышленных промежуточных продуктов.

14. Соединения по п. 12 общей формулы:



в качестве промышленного промежуточного продукта.

15. Соединения по п.12 общей формулы:



в качестве промышленного промежуточного продукта.