(19) **RU** (11) **2 151 774** (13) **C1**

(51) МПК[7] **C 07 J 5/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **95108877/04, 01.06.1995**

(24) Дата начала действия патента: **01.06.1995**

(30) Приоритет: **02.06.1994 FR 9406743**

(46) Дата публикации: **27.06.2000**

(56) Ссылки: **WO 88/03534, A, 1988. EP 054810, A, 1987. Ф.П.Тринус. Фармако-терапевтический справочник. - Киев, "Здоровья", 1989, с.263.**

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
РУССЕЛЬ ЮКЛАФ (FR)

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

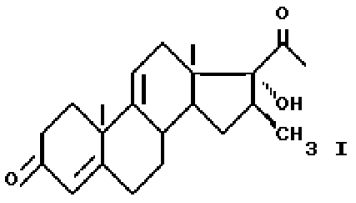
(73) Патентообладатель:
РУССЕЛЬ ЮКЛАФ (FR)

RU 2151774 C1

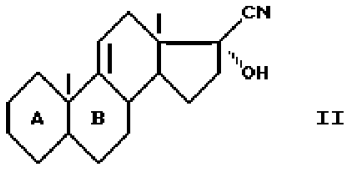
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 16β-МЕТИЛЬНОГО СТЕРОИДА, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ.

(57) Реферат:

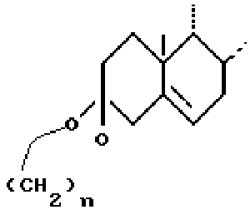
Описывается способ получения 16 β-метильного стероида формулы I, отличающийся тем, что проводят обработку соединения общей формулы II, в которой циклы A и B представляют собой остаток, в котором K представляет собой оксо-радикал или защитную группу оксо-радикала формулы, n = 2 или 3, обезвоживающим веществом для получения соединения общей формулы III, в котором A и B имеют вышеуказанные значения, причем в случае, когда K представляет оксо-радикал подвергают воздействию соответствующего блокирующего реагента для оксо-радикала для получения соединения формулы III, где K имеет значения, отличные от оксо и определенные выше, соединение формулы III подвергают воздействию органометаллического метилирующего реагента для получения после гидролиза промежуточного имина метилкетона общей формулы (IV), где A и B имеют вышеуказанные значения, который подвергают обработке в щелочной среде эпоксидирующим веществом для получения соединения общей формулы V, где A и B имеют вышеуказанные значения, в которой защищают 20-кетогруппу для получения соединения общей формулы VI, в которой K' представляет защитную группу 20-кетогруппы формулы; A, B и n имеют вышеуказанные значения, которое подвергают обработке органометаллическим метилирующим реагентом для получения 16 β-метильного производного общей формулы (VII), где K', A и B имеют вышеуказанные значения, после чего производят разблокировку кетогрупп в положениях 3 и 20 для получения целевого продукта формулы I. Описываются также новые промежуточные продукты. Технический результат - упрощение процесса. 2 с. и 6 з.п. ф-лы.

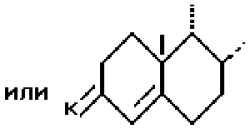


I

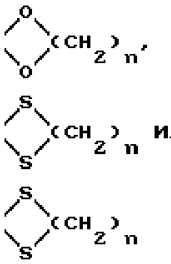


II

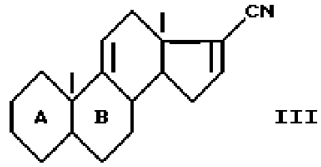




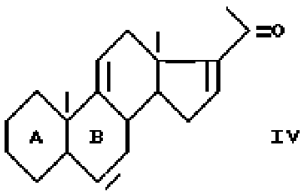
RU 2151774 C1



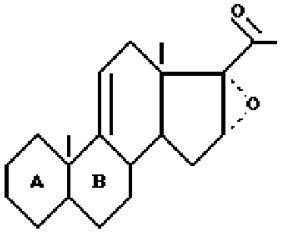
или



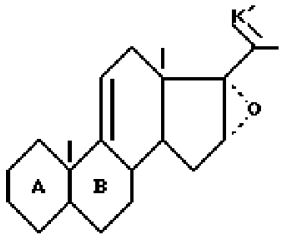
III



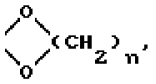
IV



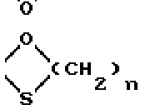
V

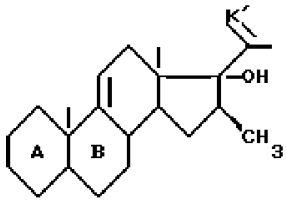


VI



или





VII

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

(19) **RU** (11) **2 151 774** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 J 5/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **95108877/04, 01.06.1995**

(24) Effective date for property rights: **01.06.1995**

(30) Priority: **02.06.1994 FR 9406743**

(46) Date of publication: **27.06.2000**

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25, str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
RUSSEL' JuKLAF (FR)

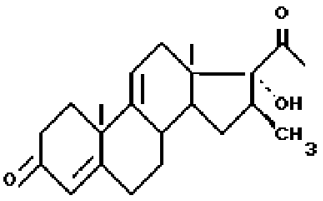
(72) Inventor: **Zhert Katrin (FR), Viva Mishel' (FR)**

(73) Proprietor:
RUSSEL' JuKLAF (FR)

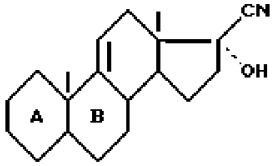
(54) METHOD OF PREPARING 16BETA-METHYL STEROID, INTERMEDIATES

(57) Abstract:

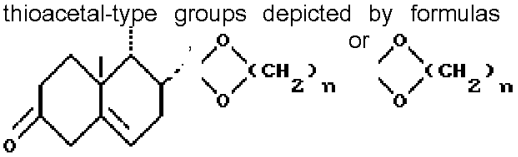
FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE: invention provides method of preparing 16beta-methyl steroid with formula I: 16β (I), which is distinguished by that compound of general formula II:



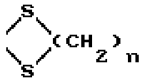
(II), wherein cycles A and B form residue substituted by keto group in position 3 as in formula



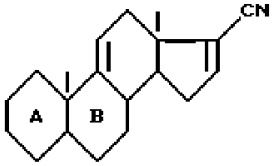
optionally protected by cyclic acetal- or thioacetal-type groups depicted by formulas



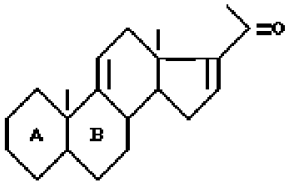
with n=2 or 3, is treated with dehydration agent to give compound III:



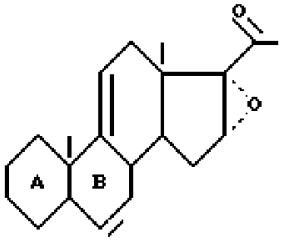
(III). The latter (preliminarily protected in case it bears free keto group) is affected by an organometallic methylation agent to give, after hydrolysis of intermediate imine, methyl ketone of formula IV:



(IV), which is further treated with epoxidation agent in alkali medium to give compound of formula V:



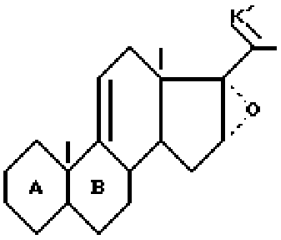
(V). 20-Keto group in compound V is then protected by a cyclic acetal-type group as above to form protected compound VI:



(VI), which is treated with an organometallic methylation agent to give 16 beta-methyl derivative depicted by general formula VII:

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1



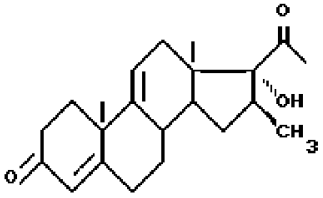
(VII). The latter is finally deprotected in position 3 and 20 to form desired compound I. EFFECT: simplified synthetic procedure. 8 cl

RU 2151774 C1

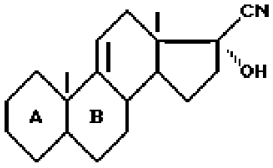
RU 2151774 C1

Настоящее изобретение относится к методу получения 16β- метиловых стероидов и промежуточным продуктам.

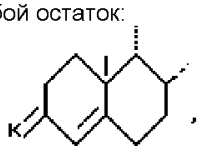
Таким образом, предметом настоящего изобретения является метод получения соединения формулы (I):

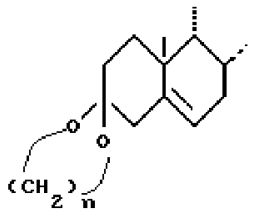


отличающейся тем, что осуществляется обработка соединения формулы (II):

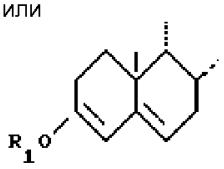


(II) в которой циклы A и B представляют собой остаток:

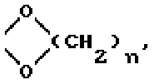


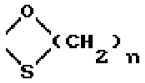


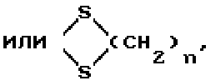
или



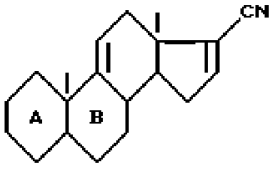
в котором K представляет собой оксо-радикал или защитную группу оксо-радикала формулы:



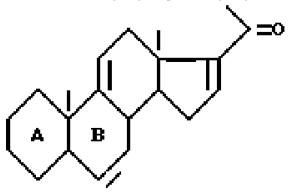




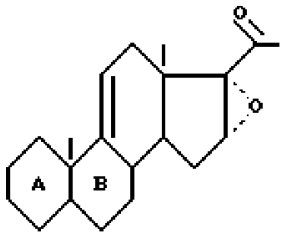
n имеет значение 2 или 3, а R_1 представляет собой эфирный или сложно-эфирный остаток, обезвоживающим веществом, для получения соединения формулы (III):



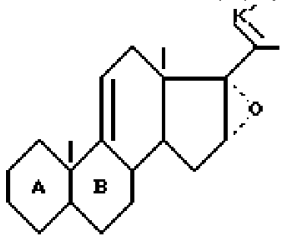
в которой A и B имеют вышеуказанное значение, которое, когда K представляет собой оксо-радикал, подвергают воздействию соответствующего блокирующего реактива указанного оксо-радикала, для получения соответствующего соединения формулы (III), в которой K имеет значения, отличные от значений оксо-радикала и определенные выше, соединение формулы (III) подвергают воздействию органометаллического метилирующего реактива для получения, после гидролиза промежуточного имина, метилкетона формулы (IV):



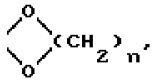
который подвергают обработке в щелочной среде с помощью эпоксидирующего вещества для получения соединения формулы (V):

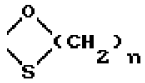


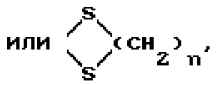
в которой защищают 20-кето-функциональную группу для получения соединения формулы (VI):



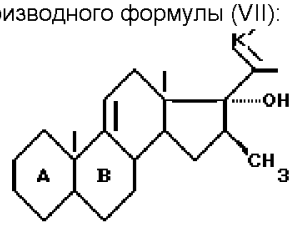
в которой K' представляет собой защитную группу кетоновой функциональной группы, идентичной или отличающейся от K, формулы:







при этом n имеет вышеуказанное значение, которое подвергают обработке органометаллическим метилирующим реактивом, для получения 16 β- метилового производного формулы (VII):



в которой производят разблокировку кетоновой функциональной группы в положении 3 и 20 для получения целевого продукта формулы (I).

Когда R_1 представляет собой эфирный остаток, речь может идти об остатке, известном специалистам, для блокировки положения 3 в этой форме, и, в частности, речь может идти об алкильном радикале, включающем от 1 до 6 атомов углерода, об

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

алкоксиалкоксиалкильном радикале, включающем от 3 до 8 атомов углерода, об арильном радикале, включающем от 6 до 10 атомов углерода, или об аралкильном радикале, включающем от 7 до 12 атомов углерода.

Когда R_1 представляет собой алкильный радикал, речь идет, например, о таком радикале, как метильный, этильный, пропильный, изопропильный, n-бутильный, втор-бутильный, трет-бутильный, пентильный или гексильный.

Когда R_1 представляет собой алкоксиалкоксиалкильный радикал, речь идет, например, о метоксиэтоксиметильном радикале.

Когда R_1 представляет собой аралкильный радикал, речь идет, например, о бензильном или фенетильном радикале.

Когда R_1 представляет собой арильный радикал, речь идет, например, о фенильном радикале или о фенильном радикале, замещенном, в частности, одним или несколькими алкильными радикалами.

Когда R_1 представляет собой эфирный остаток, речь может также идти о силилированной группе, например, о триалкилсилильной группе, такой как триметилсилильная, трет-бутилдиметилсилильная или же, например, о три-арилсилильной группе, такой как трифенилсилильная, или о диарилалкил-силильной группе, такой как дифенил трет-бутилсилильная.

Когда R_1 представляет собой сложноэфирный остаток, речь может идти о любом остатке, известном специалистам, для блокировки положения 3 в этой форме, и, в частности, речь может идти об остатке $-COR_1$, в котором R_1 является алкильным, арильным или аралкильным радикалом, как определено выше.

Защита кетоновой функциональной группы в 3 производится методами, хорошо известными специалистам. Так можно использовать, в частности, 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 кислоты или концентрированного бромистого водорода, в каталитическом количестве, Р-толуолсульфокислоты, или же в присутствии кислоты Левиса, такой как хлористый цинк, тетрахлорид титана или трифторид бора, предпочтительно в форме эфирной вытяжки.

Можно также использовать метилэтилдиоксолан в присутствии кислоты, например, одной из перечисленных выше кислот. Можно также использовать галогенид алкила, алкоксиалкоксиалкила, аралкила или арила в присутствии основания, образующего на промежуточном этапе енолат, например, щелочной гидрид, алкоголят или гидроокисел.

Использовать можно также и галогенид триалкила, триарила или диарилалкилсилила в щелочной среде, как указано выше.

Можно также использовать хлорид соответствующей кислоты, действуя в присутствии основания, которым может быть азотосодержащее основание, такое как, например, триэтиламин, пиридин, диметиламинопиридин, или минеральное основание, в частности, щелочной гидрид, алкоголят или гидроокисел.

В качестве обезвоживающего вещества применяется, в частности, оксихлорид фосфора, который предпочтительно используют в присутствии третичного амина, такого как пиридин. Использовать можно также и кислоту Левиса, такую как хлористое железо, трифторид бора и его комплексные соединения, например, эфирную вытяжку, тетрахлорид титана, хлористый алюминий или же хлорид олова, неорганическую кислоту, такую как серная кислота, сульфокислоту, такую как паратолуолсульфокислота или хлор-сульфокислота, или же производное, такое как хлорид метансульфонила.

Органометаллическим метилирующим реактивом, ведущим к получению метилкетона, является, например, магнийорганическое, литийорганическое, кадмийорганическое соединение, или же производное меди, такое как CH_3Cu, $(CH_3)_2CuMg$, $(CH_3)_2CuLi$. Предпочтение в этом случае отдается магнийорганическим соединениям, таким как метилмагнийгалогенид или метиллитийгалогенид.

Действовать следует в среде растворителя, в первую очередь - эфира, такого как простой этиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, однако использовать можно и ароматический растворитель, такой как толуол или ксилол. Действовать можно и в среде смеси эфира и ароматического растворителя.

Гидролиз имина, полученного на промежуточном этапе, выполняется с помощью водной кислоты, например, уксусной или муравьиной, или неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота.

В качестве эпоксидирующего вещества может использоваться надкислота, такая как метахлорнадбензойная, надбензолдикарбоновая, надвольфрамовая, или же перекись водорода, используемая самостоятельно или в присутствии гексахлорацетона или гексафторацетона.

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

Операция производится в слабощелочной среде, либо в присутствии основания, например, едкого натра, либо в забуференной 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 в среде органического растворителя, такого как метиленхлорид, тетрахлорметана, трихлорметана, метанола, тетрагидрофурана, диоксана, толуола, этилацетата или смеси перечисленных растворителей, возможно, в присутствии воды.

Защита 20-кетоновой функциональной группы производится в форме кеталя, смешанного кеталя или дитиокеталя, обычными методами, хорошо известными

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

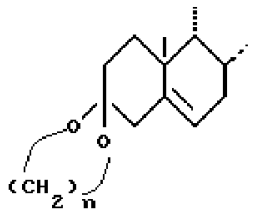
специалистам. Таким образом используются диол, дитиол или смешанный тиол формулы $HO-(CH_2)_n-OH$, $HS-(CH_2)_n-SH$ или $HO-(CH_2)_n-SH$ в кислой среде, например, в присутствии концентрированной хлористоводородной или бромистоводородной кислоты, в каталитическом количестве, пара-толуолсульфокислоты, или же в присутствии кислоты Левиса, такой как хлористый цинк, тетрахлорид титана или трифторид бора, предпочтительно в форме эфирной вытяжки.

В качестве органометаллического метилирующего реактива, который вводят в реакцию с эпоксидом формулы (VI), используется один из вышеупомянутых реактивов, причем предпочтение отдается тем из них, которые указаны выше в качестве таковых.

Освобождение кетоновой функциональной группы в положении 3 и 20 производится методами, соответствующими типу защитной группы. Используется кислый агент в присутствии воды или, в случае кеталя, смеси воды и предельного спирта жирного ряда. Речь идет, например, о неорганической или органической кислоте, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, хлорная, азотная, уксусная, муравьиная, щавелевая кислота, паратолуолсульфокислота, или смесь кислот, или же о кислой смоле, например, о сульфоновой смоле. В случае тиокеталя или смешанного кеталя, снятие защиты осуществляется путем воздействия йодом в присутствии основания, например, бикарбоната щелочи, или путем воздействия йодом в каталитическом количестве, в присутствии окислителя, в частности, перекиси водорода, путем воздействия йодистым метилом, глиоксиловой кислотой или же солями металлов, таких как ртуть, кадмий, медь или серебро. Вообще операция может выполняться в растворителе, таком как низший предельный спирт жирного ряда, например, метанол или этанол, в смеси с галогенсодержащим растворителем, например, метиленхлоридом, в присутствии воды. В случае смешанного кеталя, снятие защиты может также осуществляться, например, с помощью соли, содержащей двухвалентную ртуть, такой как хлористая ртуть, в присутствии буферной смеси уксусной кислоты и ацетата калия при температуре около +100°C, с помощью никеля Ренея, в тех же условиях, что и описанные выше, или же с помощью смеси хлористоводородной и уксусной кислот - при повышенной температуре.

В случае, когда R_1 представляет собой эфирный или сложноэфирный остаток, применяется также кислотная обработка, в частности, в тех же условиях, что и описанные выше для кеталя.

Предметом настоящего изобретения является, в частности, вышеописанный метод, отличающийся тем, что на начальном этапе используется соединение формулы (II), в которой циклы A и B представляют собой остаток:



причем n имеет то же значение, что и указанное выше, в частности он равняется 2.

Предметом настоящего изобретения также, в частности, является вышеописанный метод, отличающийся тем, что 20-кето-функциональную группу защищают тем же кеталем, что и в положении 3, в частности, этилендиоксильной группой.

Кроме того, предметом настоящего изобретения в качестве новых промышленных продуктов и, в частности, в качестве промежуточных продуктов, которые могут быть полезными при внедрении метода данного изобретения, является продукт формулы (III), в которой K имеет вышеуказанные значения, за исключением одного оксо-радикала, а также продукты формул (IV), (V), (VI) и (VII), как указано выше.

Продукты формулы (II), используемые на начальном этапе способа, общеизвестны или могут быть приготовлены из продукта 3-кето, описание которого приводится в патенте ЕЭС N 263569, с использованием обычных методов, хорошо известных специалистам. Среди разработок, которые можно использовать, назовем французский патент 1079781, патент ГДР 281394 или патентную заявку WO 88/03534.

Продукт формулы (I) представляет собой важный промежуточный продукт для синтеза бетаметазона, как это описано, например, в патенте ЕЭС 54810.

Приводимые далее примеры иллюстрируют применение изобретения, вместе с тем не ограничивая его.

Пример 1: 16β-метил-17α-гидрокси-прегна 4,9 (11)-диен 3,20-дион

Этап A: циклический 3-(1,2-этандиил)-ацеталь 17-циано-андрост-5,9 (11), 16 (17)-триен-3-она

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

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

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

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

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

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 9 г продукта, полученного на Этапе А, и 27 см ^{3} толуола, после чего вводят 27 см ^{3} 3 М раствора метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране. Затем за 3 ч 30 мин нагревают до температуры +60/65°С, охлаждают в ванне лед - метанол и добавляют 36 см ^{3} тетрагидрофурана, после чего вливают под азотным давлением, при температуре не выше +10°С, в смесь 81 см ^{3} льда, 27 см^3 воды и 135 см^3 уксусной кислоты, охлажденной с помощью ванны лед - метанол. Температуре дают подняться примерно до +20°С, смесь концентрируют при пониженном давлении, слегка нагревая в водяной бане при температуре +45 °С, а затем вливают 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 9,03 г сырого продукта, который сгущают в смеси 45 см^3 метанола, 5 см^3 воды и 0,5 см ^{3} триэтиламина. Затем нагревают при температуре кипения в течение 1 ч 30 мин и охлаждают при комнатной температуре, центрифугируют кристаллы, промывают их раствором метанола, содержащим 10% воды и высушивают. В результате получают 7,12 г 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-(1,2-этандиил)-ацеталь 16α,17α-эпокси-прегна-5,9 (11)-диен- 3,20-диона

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

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

Поглощение при 1704 (C = O), 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.

Этап Г: циклический 3,20 бис-(1,2-этандиил)-ацеталь 16α,17α - эпокси-прегна-5,9 (11)-диен-3,20-диона

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

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$). Отсутствие C = O. 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-этандиил)-ацеталь 16β-метил,17α-гидрокси-прегна-5,9 (11)-диен-3,20-диона

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

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 -

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

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 E: 16β-метил,17α- гидрокси-прегна 4,9 (11)-диен-3,20-дион

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

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$)

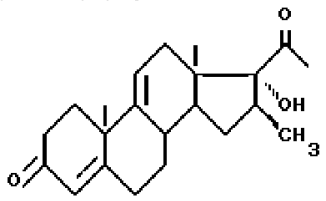
Поглощение при 3610 см$^{-1}$: -OH; 1709-1353 см$^{-1}$: CO = CH_3; 1663-1616 см$^{-1}$: кето3$_\triangle$4.

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

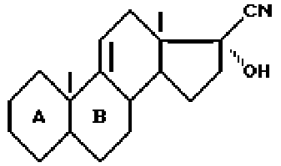
0,87 (s): 18-CH_3; 1,19 (d,J = 7): CH_3-CH-; 1,34 (s): 19-CH_3; 2,27 (s): CO-CH_3; 3,01 (s): 1H мобильн.; 5,52 (m): H в положении 11; 5,75 (m): H в положении 4.

Формула изобретения:

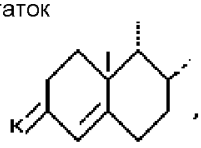
1. Способ получения 16 β-метильного стероида формулы I

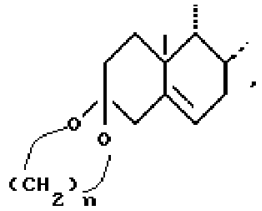


отличающийся тем, что проводят обработку соединения общей формулы II

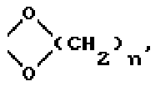


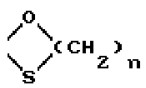
в которой циклы A и B представляют собой остаток



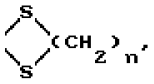


в котором K представляет собой оксо-радикал или защитную группу оксо-радикала формулы:



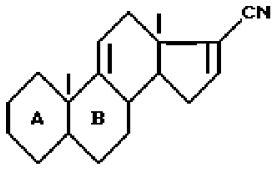


или

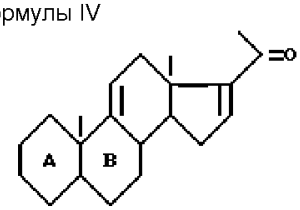


n = 2 или 3,

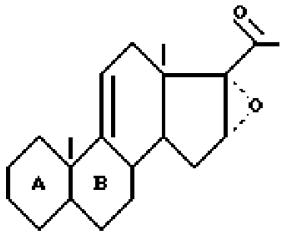
обезвоживающим веществом для получения соединения общей формулы III



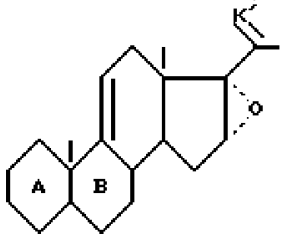
в котором A и B имеет вышеуказанные значения, причем в случае, когда K представляет оксо-радикал, подвергают воздействию соответствующего блокирующего реагента для оксо-радикала для получения соединения формулы III, где K имеет значение, отличные от оксо и определенные выше, соединение формулы III подвергают воздействию органометаллического метилирующего реагента для получения после гидролиза промежуточного имина метилкетона общей формулы IV



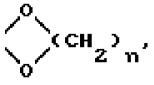
где A и B имеют вышеуказанные значения, который подвергают обработке в щелочной среде эпоксидирующим веществом для получения соединения общей формулы V

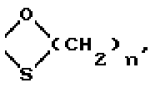


где A и B имеют вышеуказанные значения, в которой защищают 20-кетогруппы для получения соединения общей формулы VI

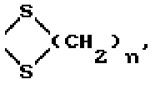


в которой K' представляет защитную группу 20-кетогруппы формулы





или

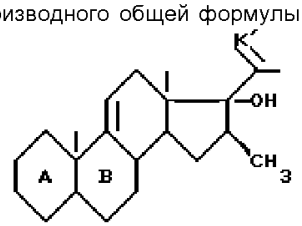


A, B и n имеют вышеуказанные значения, которое подвергают обработке

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1

органометаллическим метилирующим реагентом для получения 16 β- метильного производного общей формулы VII



где K', A и B имеют вышеуказанные значения,

после чего производят разблокировку кетогрупп в положениях 3 и 20 для получения целевого продукта формулы I.

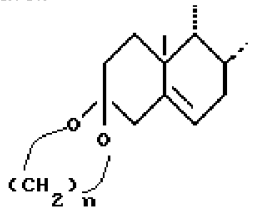
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве обезвоживающего вещества применяют оксихлорид фосфора в присутствии третичного амина.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что органометаллическим метилирующим реагентом является метилмагнийгалогенид.

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

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве органометилирующего реагента в реакции с эпоксидом формулы VI используют реагент по п.3.

6. Способ по любому из пп.1 - 5, отличающийся тем, что в качестве исходного используют соединение формулы II, в котором циклы A и B представляют собой остаток



причем n имеет то же значение, что и указанное выше, в частности n = 2.

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

8. Соединения формулы III, как указано в п.1, где K имеет значения, указанные в п.1, за исключением оксо-радикала, а также соединения формул IV, V, VI, и VII в качестве промежуточных продуктов.

RU 2151774 C1

RU 2151774 C1