



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 993823

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 27.04.79(21) 2764698/23-04

(23) Приоритет - (32) 28.04.78

(31) 900886 (33) Италия

Опубликовано 30.01.83. Бюллетень № 4

Дата опубликования описания 30.01.83

(51) М. Кл.³

С 07 J 5/00
// А 61 К 31/57

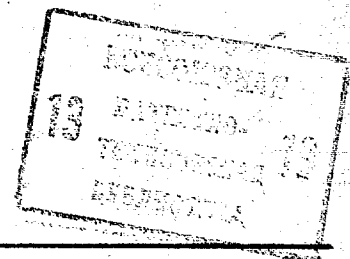
(53) УДК 547.
.689.6.07
(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Пьер Паоло Кастелли и Бруно Романо
(Италия)

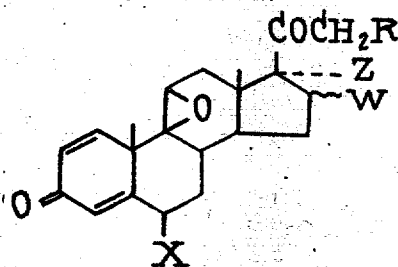
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Блазинаким С.п.А."
(Италия)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6-ГАЛО-3-КЕТО- $\Delta^{1,4}$ -ПРЕГНАДИЕНА

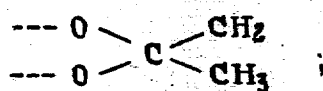
Изобретение относится к способу 1
получения известных производных
6-гало-3-кето- $\Delta^{1,4}$ -прегнадиена общей
формулы



где R и Z - водород, гидроксил или
ацетокси;

W - водород, гидроксил или
метил;

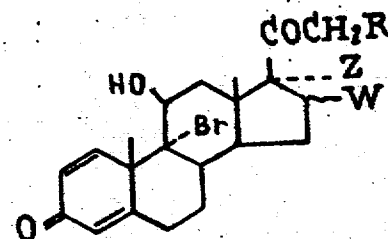
или Z и W вместе - α -ориентиро-
ванная группа



X - галоген,

которые являются промежуточными про-
дуктами в синтезе фармацевтических
препаратов.

Известен способ получения произ-
водных 6-гало-3-кето- $\Delta^{1,4}$ -прегнади-
енов общей формулы I, заключающийся
в том, что бромгидрин общей формулы



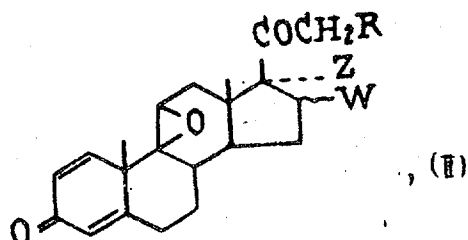
где R, Z и W имеют вышеуказанные зна-
чения,
подвергают взаимодействию с безвод-
ным ацетатом натрия в ацетоне при
температуре кипения [1].

Недостатком этого способа явля-
ется относительно невысокая доступ-
ность исходного соединения, связан-
ная с трудностью введения гидроксиль-

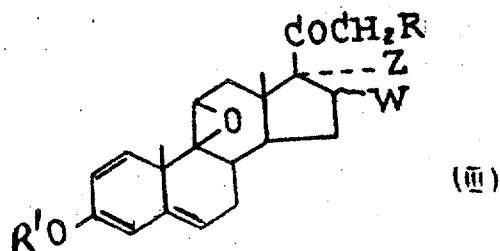
ной группы в положение 11 стероидной системы, что достигается с помощью микробиологического синтеза, а также осложнения на стадии введения двойной связи в положение 1,2.

Цель изобретения - упрощение процесса.

Поставленная цель достигается согласно способу получения производных 6-гало-3-кето- $\Delta^{1,4}$ -прегнадиена, заключающимся в том, что соединение общей формулы



где R, Z и W имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с этерифицирующим агентом таким, как изопропенилацетатили триалкилортоформиат, в присутствии кислотного катализатора такого, как *p*-толуолсульфокислота, и полученное соединение общей формулы



где R, Z и W имеют указанные значения;

R' - низший алкил, обрабатывают галогенирующим агентом таким, как N-галоидамид или перхлорилфторид, с последующим выделением целевого продукта.

Преимущество способа состоит в использовании более доступных новых исходных соединений формулы II, легко синтезируемых из преднизолона, в состав которого уже входит гидроксильная группа в положении 11 и двойная связь в положении 1, 2 что упрощает технологию процесса получения целевых соединений.

Пример 1.

а) Раствор 9 β ,11 β -оксидо-16 α ,17 α ,21-триокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион-

-16-17-ацетонид 21-ацетата (10 г) и моногидрата *p*-толуолсульфокислоты (1,5 г) в изопропенилацетате (200 мл) медленно перегоняют в течение 10 ч,

причем объем реакционной смеси поддерживают выше 100 мл при помощи периодического добавления изопропенилацетата. Раствор охлаждают до комнатной температуры и добавляют 10 г твердого бикарбоната натрия. Оставшийся реагент удаляют при помощи перегонки в вакууме. Остаток взбалтывают с эфиром и водой, слои разделяют и водный слой экстрагируют дважды с эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия и сушат безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют в вакууме и остаток кристаллизуют из метанола с получением 3,21-диацетокси-9 β ,11 β -оксидо-16 α ,17 α -диокси-прегна-1,3,5-триен-20-он, 16,17-ацетонида (10 г).

Т. пл. 182°C
 $\lambda_{\text{E+OH макс}}$ 211 нм и 331 нм ($\epsilon = 10350$ и 5600 соответственно) $[\alpha]_D -195^\circ$ (диоксан).

б) В раствор полученного соединения (9,5 г) в 400 мл тетрагидрофурана, содержащего 20% воды, осторожно вводят в виде пузырьков перхлорилфторид при комнатной температуре в течение 45 мин. Избыток реагента удаляют путем введения в смесь пузырьков азота в течение 30 мин. Затем большую часть растворителя удаляют перегонкой при пониженном давлении. Остаток экстрагируют эфиром и соединенные экстракты промывают 5% раствором бикарбоната натрия и затем водой. После сушки безводным сульфатом натрия растворитель удаляют в вакууме и остаток растирают в порошок с метанолом.

Получают 7 г 6 α -фтор-9 β ,11 β -оксидо-16 α ,17 α ,21-триоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион 16,17-ацетонид 21-ацетата.

Т. пл. 232°C (разлож.).
 $\lambda_{\text{E+OH макс}}$ 246 нм ($\epsilon = 15900$)
 $[\alpha]_D +59^\circ$ (диоксан).

Пример 2. 5 г 9 β ,11 β -оксидо-17 α ,21-диоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона подвергают взаимодействию с изопропенилацетатом, как описано в примере 1а. После удаления реагента остаток растворяют в водном тетрагидрофуране (200 мл) и обрабатывают пер-

хлорилфторидом в соответствии со способом, описанным в примере 1а. Получают 3,4 г 6α-фтор-9β,11β-оксидо-17α,21-диоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион 17,21-диацетата.

Т. пл. 224°C (разлож.).

$\lambda_{\text{макс}}^{\text{E+OH}}$ 247 нм ($\epsilon = 15300$)

$[\alpha]_D^{+2,14}$ (диоксан).

Пример 3. 12 г 9β,11β-оксидо-16α-метил-17α,21-диоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона обрабатывают, как описано в примере 2. Сырой 6α-фтор-9β-11β-оксидо-16α-метил-17α,21-диокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион 17,21-диацетат (8,7 г) суспендируют в смеси метиленхлорида и метанола и обрабатывают в токе азота каталитическим количеством метанольной гидроокиси калия при комнатной температуре в течение 90 мин. После нейтрализации водной уксусной кислотой раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из метанола. Получают 6,5 г 6α-фтор-9β,11β-оксидо-16α-метил-17α,21-диоксипрегна-1,4-диен-3,20-диона.

Т. пл. 268°C (при разлож.).

$\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$ 247 нм ($\epsilon = 16150$)

$[\alpha]_D^{+31}$ (МГ).

Пример 4. 2 г 6α-фторпроизводного, полученного в примере 1а, добавляют по каплям 10 мл водной 48%-ной бромистоводородной кислоты, которая предварительно охлаждена до -15°C при сильном перемешивании. Смесь оставляют стоять в течение примерно 2 ч при 0°C и затем осторожно сливают в избыток ледяного раствора карбоната натрия. После экстракции метиленхлоридом и кристаллизации в смеси метиленхлорида и метанола получают 2,15 г 6α-фтор-9α-бром-11β,16β,17α,21-тетрагидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-ацетонид 21-ацетата.

Т. пл. 218°C (разлож.)

$[\alpha]_D^{+106,4}$ (диоксан)

$\lambda_{\text{макс}}^{\text{E+OH}}$ 241 нм ($\epsilon = 14600$)

Пример 5.

а) К суспензии 9β,11β-оксидо-16α,17α,21-триоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион 16,17-ацетонид 21-ацетата (10 г) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют метилортоформат (10 мл) и абсолютный метанол (20 мл), п-толуолсульфокислоту (400 мг), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляют пиридин (1 мл)

и раствор перегоняют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из метанола, получают 5 г 3-метокси-9β,11β-оксидо-16α,17α,21-триоксипрегна-1,3,5-триен-20-он-16,17-ацетонид 21-ацетата.

Т. пл. 172°C

$\lambda_{\text{макс}}^{\text{E+OH}}$ 250 нм и 320 нм ($\epsilon = 2900$ и 4150 соответственно)

$[\alpha]_D^{-164}$ (диоксан)

б) В раствор этого соединения (3 г) в пиридине (60 мл) вводят пузырьки перхлоридфторида в течение 10 мин. После удаления избытка реагента путем пропускания пузырьков азота раствор сливают в ледяную воду. Кристаллическое твердое вещество фильтруют, хорошо промывают водой, сушат и кристаллизуют из метанола. Получают 2 г 6α-фтор-9β,11β-оксидо-16α,17α,21-триоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион-16,17-ацетонид 21-ацетата.

в) Раствор 2 г 3-метил-энольного эфира, полученного в пункте а) в ацетоне (40 мл), обрабатывают безводным ацетатом натрия (0,4 г), водой (6 мл) и N-хлорсукцинимидом (1,06 г). Смесь перемешивают в течение ночи и затем сливают в ледяную воду. Осадок собирают, промывают водой, сушат и растирают в порошок с метанолом, получают 1,5 г 6α-хлор-9β,11β-оксидо-16α,17α,21-триоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион 16,17-ацетонид 21-ацетата.

Т. пл. 199°C.

$\lambda_{\text{макс}}$ 247 нм ($\epsilon = 14500$)

$[\alpha]_D^{+53}$ (диоксан)

Пример 6. Как описано в примере 5а, 21-ацетат 9β,11β-оксидо-16α-метил-21-оксипрегна-1,4-диен-3,20-дион обрабатывают метилортоформатом. После удаления большей части растворителя в вакууме остаток растворяют в пиридине и обрабатывают перхлорилфторидом, как описано в примере 5а, получают 6α-фтор-9β,11β-оксидо-16α-метил-21-оксипрегна-1,4-диен-3,20-дион 21-ацетат.

Т. пл. 178°C.

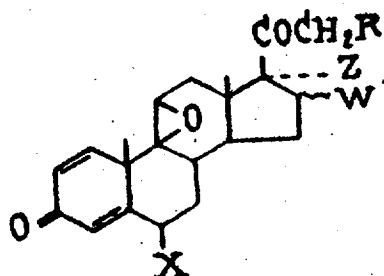
$[\alpha]_D^{+87}$ (диоксан)

Пример 7. Используя методику примера 2 и исходя из 9β,11β-оксидо-16β-метил-17α-оксипрегна-1,4-диен-3,20-диона (5 г), получают 3,5 г 17-ацетат 6α-фтор-9β,11β-оксидо-16β-метил-17α-оксипрегна-1,4-диен-3,20-диона.

T_m пл. 212°C (разлож.)
 $\lambda_{\text{макс}}^{\text{OH}}$ 246 нм ($\epsilon = 15000$)
 $[\alpha]_D^{20} +41,2^\circ$ (диоксан)

Формула изобретения

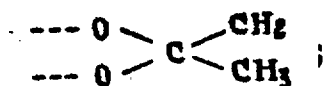
Способ получения производных 6-гал-
 ло-3-кето- $\Delta^{1,4}$ -прегнадиена общей
 формулы



где R и Z - водород, гидроксил или
 ацетокси;

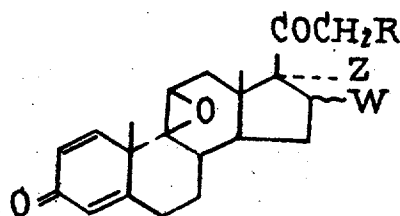
W - водород, гидроксил или
 метил;

или Z и W вместе - α -ориентирован-
 ная группа



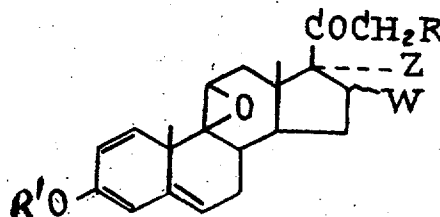
X - галоген,
 отличающийся тем, что,
 с целью упрощения процесса, соеди-
 нение общей формулы

5



где R, Z и W имеют указанные значения,
 10 подвергают взаимодействию с этерифи-
 цирующим агентом таким, как изопро-
 пенилацетат или триалкилортоформиат,
 в присутствии кислотного катализато-
 ра, такого, как п-толуолсульфокислота,
 15 и полученное соединение общей формулы

20



25

где R, Z и W имеют указанные значения;
 R' - низший алкил,
 обрабатывают галогенирующим агентом,
 таким, как N-галоидамид или перхлорил-
 фторид, с последующим выделением це-
 левого продукта.

30

Источники информации,
 принятые во внимание при экспертизе
 1. Патент США № 3124571,
 кл. 260-239.56, опублик. 1964.

Составитель Т. Левашова
 Редактор С. Юско Техред Ж. Кастелевич Корректор Ю. Макаренко

Заказ 522/79

Тираж 385

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4