



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1681731 A3**

(51)5 C 07 J 1/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

1

(21) 4356486/04

(22) 09.09.88

(31) 8721383

(32) 11.09.87

(33) GB

(46) 30.09.91. Бюл. № 36

(71) Фармиталя Карло Эрба С.р.л. (ИТ)

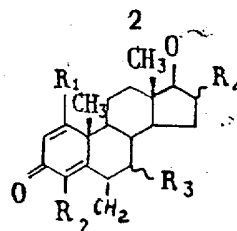
(72) Антонио Лонго и Паоло Ломбарди (ИТ)

(53) 547.689.07(088.8)

(56) D. Burn. et al. Tetrahedron. 20, 597 (1964).
K. Annen et. al. Synthesis, 1982, 34.

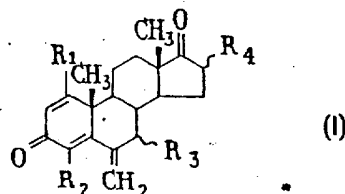
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНДРОСТА-1,4-ДИЕН-3,17-ДИОНА

(57) Изобретение относится к стероидам, в частности к получению метиленовых производных андроста-1,4-диен-3,17-диона ф-лы (I)



где каждый из R₁ и R₃ независимо – H или C₁–C₄-алкил; R₂–H; Cl; F или Br; R₄–H, или F-ингибиторов ароматазы, используемых при лечении опухоли гормонального происхождения. Цель изобретения – упрощение способа. Получение ведут из 17-гидрокси-, дезметиленапроизводного ф-лы (I) с параформальдегидом и галоидводородной солью амина ф-лы RRNH где каждый R – одинаковый или различный, -низший C₁–C₄-алкил, в изопентаноле при температуре кипения с обратным холодильником. Полученное соединение окисляют с выделением целевого продукта.

Изобретение относится к способу получения метиленовых производных андроста-1,4-диен-3,17-диона общей формулы



где R₁ и R₃ – каждый независимо водород или C₁–C₄-алкил;

R₂ – водород, хлор, фтор или бром;

R₄ – водород или фтор,

известных ингибиторов ароматазы, используемых при лечении опухолей гормонального происхождения.

Цель изобретения – упрощение процесса получения целевых продуктов за счет исключения такого реагента, как дихлордигидроксибензохинон, и двукратной очистки колоночной хроматографией.

Пример 1. 6-Метиленандроста-1,4-диен-17β-ол-3-он (соединение (IV): R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H).

Перемешанную смесь 106,2 г (3,54 моль) параформальдегида и 346,4 г (4,248 моль) диметиламингидрохлорида в 3,6 л изопентанола нагревают (температура около 131°C) в атмосфере азота в колбе с обратным холодильником, снабженной ловушкой Дина-Старка. Около 900 мл смеси изопентанола и выделенной воды собирают и удаляют. Температуру внутримолекулярной

(19) **SU** (11) **1681731 A3**

реакции понижают до 10–15°C и в реакционную смесь добавляют 90 г (0,314 моль) болденона (т.е. андроста-1,4-диен-17 β -олона) после чего смесь вновь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения смесь обрабатывают 1,2 л 0,1 н. раствора NaOH и перемешивают в течение 30 мин. Органическую фазу отделяют, промывают водой и выпаривают в вакууме (внешняя температура 80°C), получая при этом 1,6 л суспензии. Надосадочную жидкость отделяют, полученный осадок промывают дважды порциями по 100 мл гексана и затем кристаллизуют из 500 мл смеси этанола и воды (70:30). Отфильтрованный белый осадок сушат в вакууме при 40°C, получая 28,7 г (0,963 моль, выход 30,7%) данного продукта. Т. пл. 135–137°C.

ЯМР (CDCl₃, δ): 0,82 (3H, c); 1,15 (3H, c); 3,67 (1H, м); 4,97 (2H, м); 6,23 (2H, м); 7,08 (1H, д).

Пример 2. 6-Метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион (соединение (I): R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H).

К перемешанному раствору 2,8 г (0,963 моль) 6-метиленандроста-1,4-диен-17 β -олона в 700 мл ацетона при -10°C добавляют по каплям 35 мл реагента Джонса. После этого реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и затем тщательно обрабатывают 50 мл изопропанола. После дополнительного перемешивания в течение одного часа полученный в результате осадок отфильтровывают и тщательно промывают ацетоном. Связанный фильтрат и промывочный раствор смешивают со 100 г бикарбоната натрия в течение 1 ч, фильтруют и выпаривают в вакууме. Полученное твердое вещество соединяют с 500 мл воды, отфильтровывают, промывают водой, а затем высушивают в вакууме при температуре около 40°C, при этом образуется 25 г твердого вещества. Дальнейшее очищение кристаллизацией из 300 мл смеси 65:35 этанола и воды дает 22,4 г (0,76 моль, выход 79%) данного соединения.; Т. пл. 192–195°C.

Найдено: C 81,01; H 8,16

C₂₀H₂₄O₂

Вычислено: C 81,04; H 8,05

УФ (EtOH, μ): 247 (ϵ = 13750).

ЯМР (CDCl₃, δ): 0,94 (3H, c); 1,17 (3H, c); 5,04 (2H, м); 6,18 (1H, шир.с); 6,25 (1H, дд); 7,09 (1H, д).

Используя ту же методику и начиная с соответствующего соединения формулы (IV), можно получить следующие конечные соединения:

1-метил-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион, Т. пл. 178–180°C;

Найдено: C 81,18; H 8,37

C₂₁H₂₆O₂

Вычислено: C 81,25; H 8,44

1-Этил-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион:

Найдено: C 81,32; H 8,62

C₂₂H₂₈O₂

Вычислено: C 81,44; H 8,70

4-Метил-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-диен:

Найдено: C 81,15; H 8,32

C₂₁H₂₆O₂

Вычислено: C 81,25; H 8,44

4-Хлор-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион, Т. пл. 148–150°C;

Найдено: C 72,40; H 6,91; Cl 10,53

C₂₀H₂₃ClO₂

Вычислено: C 72,61; H 7,01; Cl 10,72

ЯМР (CDCl₃, δ): 0,84 (3H, c); 1,24 (3H, c);

5,13 (1H, c); 6,37 (1H, д); 7,08 (1H, д);

масс-спектрометрия (m/z): 330;

4-бром-6-метиленандроста-1,4-диен-3,

25 17-дион

Найдено: C 63,90; H 6,03; Br 21,15

C₂₀H₂₃BrO₂

Вычислено: C 64,00; H 6,18; Br 21,29

4-фтор-6-метиленандроста-1,4-диен-3,

30 17-дион

Найдено: C 76,35; H 7,34; F 6,01

C₂₀H₂₃FO₂

Вычислено: C 76,41; H 7,37; F 6,04

4-хлор-1-метил-6-метиленандроста-1,4

35 -диен-3,17-дион;

4-бром-1-метил-6-метиленандроста-1,4

-диен-3,17-дион

Найдено: C 76,75; H 7,62; F 5,71

C₂₁H₂₅FO₂

Вычислено: C 76,80; H 7,67; F 5,79

Аналогичным образом можно получить следующие 7- и/или 16-замещенные производные в виде простых эпимеров или в виде их смеси:

1,7-диметил-15-фтор-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион

Найдено: C 77,05; H 7,80; F 5,45

C₂₂H₂₇FO₂

Вычислено: C 77,16; H 7,95; F 5,55

50

16-фтор-4-хлор-1,7-диметил-6-метиленандроста-1,4-диен-3,17-дион

Найдено: C 70,05; H 6,89; Cl 9,32; F 4,99

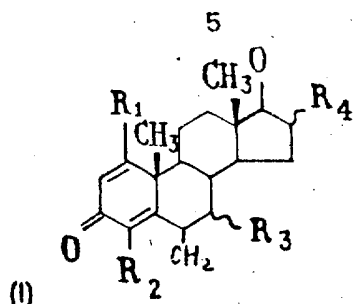
C₂₂H₂₆ClFO₂

Вычислено: C 70,11; H 6,95; Cl 9,41;

55 F 5,04

Формула изобретения

Способ получения метиленовых производных андроста-1,4-диен-3,17-диона общей формулы

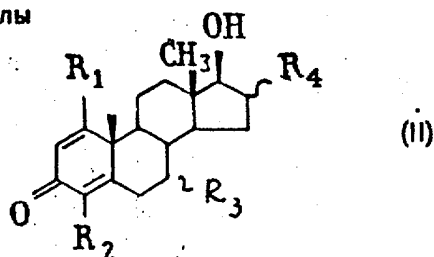


где R_1 и R_3 – каждый независимо водород или C_1 – C_4 -алкил;

R_2 – водород, хлор, фтор или бром;

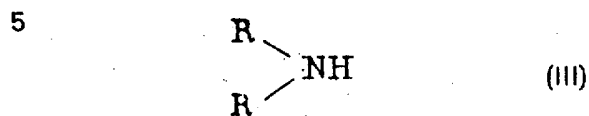
R_4 – водород или фтор,

отличающийся тем, что, с целью упрощения способа, соединение общей формулы

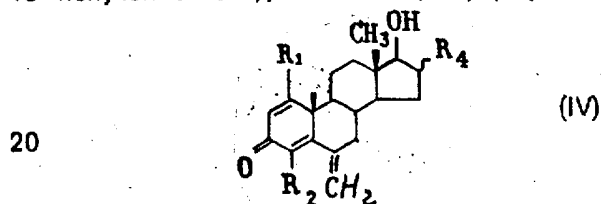


где R_1 – R_4 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с параформальдегидом и галогидводородной солью амина общей формулы



10 где каждый из R одинаковый или различный – низший C_1 – C_4 -алкил,
в изопентаноле при температуре кипения с обратным холодильником (дефлегмации) с
15 получением соединения общей формулы



где R_1 – R_4 имеют указанные значения, гидроксигруппу которого затем окисляют.

Редактор А. Лежнина

Составитель И. Федосеева
Техред М. Моргентал

Корректор Т. Малец

Заказ 3318

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101