



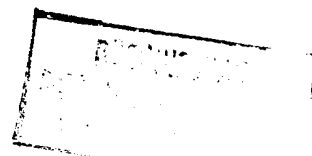
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1447826 A1

(5D) 4 C 07 J 5/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



- (89) DD 225595 (48) 31.07.85
(21) 7773084/23-04
(22) 22.08.83
(31) WP C 07 J/243700
(32) 01.10.82
(33) DD
(46) 30.12.88. Бюл. № 48
(71) Народное предприятие
"Иенафарм" (DD)
(72) Герхард Лангбейн, Ганс-Йоахим
Зиманн, Зигфрид Шварц, Эльфриде Мен-
цер, Ингрид Грунер и Хельга Грейнер
(DD)
(53) 547.689.607(088.8)
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 11 β -ГИДРОКСИ-
СТЕРОИДОВ ПРЕГНАНОВОГО РЯДА
(57) Изобретение касается замещенных
стероидов, в частности получения
11 β -гидроксистероидов прегнанового

ряда, имеющих в положении 16,17 или 21 оксигруппы, а в положении 9 может быть фтор, и являющихся полупродуктами в синтезах высокоэффективных лекарственных средств, например гидрокортизона, преднизолона и др. Цель изобретения - создание способа получения указанных веществ из других исходных соединений. Синтез ведут из 11 β -ацетилоксистероидов, имеющих в положениях 16,17 или 21 защищенные оксигруппы в виде алкоксивиниловых, галогенметиллитиловых или дигидропираниловых эфиров, а в положении 9 может быть фтор. Эти соединения подвергают сначала щелочному гидролизу, а затем кислотному с помощью HCl. Эти условия предотвращают необратимое повреждение сольволизочувствительных групп.

(19) SU (11) 1447826 A1

Изобретение относится к способу получения 11β -гидроксистероидов из 11β -ацилоксистероидов, содержащих кроме 11β -ацилоксигруппы по меньшей мере одну чувствительную к сольволизу гидроксигруппу. Стероиды с 11β -гидроксигруппой являются очень ценными полупродуктами для синтеза особо эффективных лекарственных средств или сами по себе являются высокоэффективными веществами.

Некоторые кортикоиды — гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, 6-метилпреднизолон, беклометазон или флюоцинолонацетонид, все в молекуле наряду с чувствительной боковой цепью гидроксиацетона содержат 11β -гидроксигруппу и получают многостадийным способом синтеза.

Для достижения высоких выходов на отдельных стадиях синтеза часто требуется защита имеющейся уже в промежуточных продуктах 11β -гидроксигруппы, как это подробно поясняется, например, в выложенном описании изобретения ФРГ № 2649097 и широко осуществляется путем превращения 11β -гидроксистероидов в триметилсилилоксистероиды. Однако в экспериментах нельзя было не устанавливать, что либо реакции силилирования не протекают достаточно избирательно, когда присутствует несколько гидроксигрупп подобной реактивности, как, например, в 11β , 17α -диолене, либо некоторые силилоксигруппы, как, например, в 21-триметилсилилокси-20-кетостероидах, недостаточно стабильны также в щелочных условиях сольволиза, хотя силиловым эфирам приписывают щелочную устойчивость. Желательно поэтому применять другие защитные группы. Весьма целесообразным оказывается ацилирование, преимущественно ацетилирование имеющихся гидроксигрупп, как это излагается в выложенном описании изобретения ФРГ № 2243480 или в European Patent Application за № 0004766, кл. С 07 J 5/00.

Преимущество в выходе, которое достигается при некоторых реакциях путем превращения 11β -гидроксигруппы в ацетоксигруппу, однако опять компенсируется или превращается в пониженный выход, когда согласно вышепредставленным патентам требуемое в конечном итоге высвобождение 11β -гидроксигруппы осуществляют, напри-

мер, в присутствии чувствительной 21-гидрокси-20-кетогруппировки. Еще гораздо меньше становятся выходы, когда 17,21-дигидрокси-20-кето- или даже 16,17,21-тригидрокси-20-кетогруппировка находится в молекуле, как это излагается в выложенном описании изобретения ФРГ № 2243480. Близким является способ получения триамцинолона по патенту US № 3021347 сольволизом 16,17-замещенных метилendioксистероидов.

Цель изобретения заключается в том, чтобы найти пути выделения 11β -гидроксигруппы из ее ацилатов, преимущественно их ацетатов, без разрушения или необратимого повреждения других сольволизочувствительных группировок.

Было найдено, что 11β -гидроксистероиды получают из 11β -ацилоксистероидов тем, что исходные продукты, содержащие наряду с 11β -ацилоксигруппой по меньшей мере одну сольволизочувствительную группу, превращают в новые эфиры с открытой цепью или кольцом, затем подвергают щелочному гидролизу и, наконец, путем расщепления эфирной группы или эфирных групп превращают собственно известным способом в свободные стероиды спирты.

Кроме того, было также найдено, что 17-гидроксигруппа может остаться без защиты во время щелочного сольволиза.

Получение эфиров названного типа осуществляют собственно известным способом, например путем присоединения соответствующего винилового эфира с открытой цепью или кольцом, например этоксивинилового эфира или дигидропиран, или же путем превращения с соответствующим α -галоидным эфиром, при необходимости также диалкилацеталем, в обычных условиях.

Эфиры 11β -ацилоксистероидов согласно изобретению являются новыми, новыми являются и их непосредственные производные продукты со свободной 11β -гидроксигруппой.

Только для тетрагидропиранилового эфира производных триамцинолона со свободной 11β -гидроксигруппой английский патент № 879234 требует другого способа получения и другого назначения.

В рамках многостадийного синтеза 11β -гидроксигруппу на подходящем эта-

пе синтеза превращают собственно известным способом в ее ацилят, преимущественно ацетат, и передают ее дальше в защищенной форме, чтобы в конце, целесообразно на последнем этапе синтеза, опять выделить ее путем достаточно сильного щелочного сольволиза после того, как до этого сольволизочувствительные гидроксигруппы были защищены в форме их эфиров названного типа, которые при необходимости можно опять выделить путем кислотного сольволиза.

Изобретением впервые становится возможным использование преимуществ, которые представляет защищенная в виде ацилята 11β -гидроксигруппа без того, чтобы при выделении притерпеться с существенной потерей выхода.

Пример 1. Получение преднизолона.

а) Образование эфира.

1,36 г преднизолон-11-ацетата растворяют в 272 мл безводного дихлорметана. При перемешивании прибавляют 0,234 г пиридинийтозилата и 1,605 мл свежедистиллированного винилэтилового эфира и перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре в условиях исключения влаги. Затем реакционную смесь переводят в делительную воронку и последовательно промывают 75 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 75 мл воды. После сушки над сульфатом натрия осуществляют выпаривание досуха в ротационном вакуумном испарителе. Получаемый остаток перекристаллизовывают из ацетона - н-гексана.

Получают 1,10 г 17α -гидрокси- 11β -ацетокси-21-(1'-этокси-этокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона. Т.пл. 163 - 166°C; $\nu_{\text{макс}}$: 1255, 1630, 1670, 1740, 3480 см^{-1} (KBr).

Омыление.

К 500 мг 17α -гидрокси- 11β -ацетокси-21-(1'-этокси-этокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона в 36 мл метанола при перемешивании прибавляют 8,34 мл 2 н раствора едкого натра и затем перемешивают в течение 3,5 ч при 50°C. По истечении времени реакции реакция омыления завершена.

Расщепление эфиров.

К получаемому раствору омыления прибавляют 10 мл 2 н. соляной кислоты и перемешивают в течение 15 мин при 20°C. Затем нейтрализуют 8%-ым

водным раствором бикарбоната натрия и после прибавления 5 мл воды к реакционной смеси выпаривают в вакууме. Во время перегонки осаждается образовавшийся преднизолон. Отсасывают, промывают продукт кристаллизации водой и сушат.

Получают 345 мг преднизолона. Т.пл. 221 - 228°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +100^{\circ}$ (с=1, диоксан).

Пример 2. Получение триамцинолона.

Образование эфира.

2,0 г 9α -фтор- 11β -ацетокси- 16α , 17α , 21-тригидроксипрегна-1,4-диен-3,20-диона (триамцинолон-11-ацетат) растворяют в 40 мл дихлорметана, перегнанного над пятиокисью фосфора. При перемешивании добавляют 0,481 г пиридинийтозилата и 2,36 мл свежепрегнанного винилэтилового эфира и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре с исключением влаги. Затем реакционную смесь переводят в делительную воронку и промывают 25 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу промывают трижды, каждый раз используя по 25 мл воды. После отделения воды экстракт дихлорметана сушат над сульфатом натрия и в вакууме концентрируют досуха. Образуется маслянистый сырой продукт, который перекристаллизовывают из диэтилового эфира - н-гексана. Получают 2,50 г 9α -фтор- 11β -ацетокси- 17α -гидрокси- 16α 21-бис(11-этокси-этокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона. Т.пл. 94 - 96°C; $\nu_{\text{макс}}$: 1233, 1615, 1640, 1675, 1740.

Омыление.

К 2,5 г 9α -фтор- 11β -ацетокси- 17α -гидрокси- 16α , 21-бис(1'-этокси-этокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона в 50 мл метанола при перемешивании прибавляют 5,2 мл 1 н. раствора едкого натра и затем перемешивают в течение 100 мин при комнатной температуре. По истечении времени реакции реакция омыления завершена.

Расщепление эфиров.

К получаемому раствору омыления прибавляют 17,7 мл 1 н. соляной кислоты и перемешивают в течение 30 мин при 20°C. При этом осаждается уже образовавшийся триамцинолон в качестве белого тонкого осадка. После протекания времени реакции нейтрализуют 8%-ым водным раствором бикарбоната

натрия и после добавления 10 мл воды выпаривают реакционную смесь в вакууме до объема 40 мл. Затем продукт кристаллизации отсасывают, промывают водой и сушат.

Получают 1,61 г триамцинолона. Т.пл.: 261 - 271°C (Z); $[\alpha]_D^{23}$: +69° (с=1, диметилформамид).

Пример 3. Получение триамцинолона.

Образование эфира.

2,15 г 9 α -фтор-11 β -ацетокси-16 α -17 α , 21-тригидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-диона (триамцинолон-11-ацетат) растворяют в 537 мл безводного дихлорметана. При перемешивании прибавляют 0,370 г пиридинийтозилата и 3,87 мл свежеперегнанного н-бутилвинилового эфира и перемешивают в течение всего 60 мин при комнатной температуре. Затем реакционный раствор переводят в делительную воронку и органическую фазу промывают сначала 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем еще дважды, каждый раз используя по 100 мл воды. После сушки над сульфатом натрия в ротационном вакуумном испарителе выпаривают досуха. Получают медленно кристаллизующийся остаток количеством 3,1 г 9 α -фтор-11 β -ацетокси-17 α -гидрокси-16 α , 21-бис(1'-н-бутоксизтокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона. $\nu_{\text{макс}}$: 1260, 1615, 1630, 1670, 1725, 1745, 3500 (СНCl₃).

Омыление.

К 3,10 г 9 α -фтор-11 β -ацетокси-17 α -гидрокси-16 α , 21-бис(1'-бутоксизтокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона в 200 мл метанола при перемешивании прибавляют 27,80 мл 2 н. раствора едкого натра и затем перемешивают в течение 60 мин при комнатной температуре. По истечении времени реакции омыление завершено.

Расщепление эфиров.

К получаемому раствору омыления прибавляют общее количество 44,4 мл 2 н. соляной кислоты и перемешивают в течение 15 мин при 20°C. Затем к смеси прибавляют 40 мл 8%-ного раствора бикарбоната натрия, водный раствор ацетата натрия (0,484 г ацетата натрия · 3H₂O в 2,7 мл H₂O) и 14,5 мл воды, а раствор концентрируют до объема 138 мл. При этом осаждается образовавшийся триамцинолон. После охлаждения отсасывают, промывают водой и

сушат. Получают 1,43 г триамцинолона. Т.пл. 262 - 267°C; $[\alpha]_D^{20}$: +68,5° (с=1; диметилформамид). Спектр ЯМР соответствует ожидаемому соединению.

Пример 4. Получение триамцинолона посредством хлорметилметилового эфира.

Образование эфира.

733 мг триамцинолон-11-ацетата растворяют в 73 мл свежесушенного дихлорметана. К этому раствору при 25°C и перемешивании прибавляют 5 мл хлорметилового эфира. Затем прибавляют еще 9 мл безводного коллидина и оставляют на 2,5 ч при 25°C. Через 2,5 ч при 25°C начинают обработку, прибавляя реакционный раствор к 200 мл насыщенного раствора ацетата натрия. После обыкновенного разделения, дополнительного экстрагирования, промывания и сушки выпаривают в вакууме досуха. Остаток приводят при помощи 4-5 мл ацетона к кристаллизации, а после прибавления 2 мл воды помещают на ночь в холодильник. Отсасывают и получают 11 β -ацетокси-9-фтор-16 α , 17-дигидрокси-21-метокси-метокси-прегна-1,4-диен-3,20-дион, который в пиридине -D₅ показывает сигналы ЯМР при δ = 3,27 (3H, s, OCH₃) и 4,77 (4H, m, 21-CH₂-OCH₂-OCH₃) ppm для вновь поступившей группы.

Омыление и расщепление эфиров.

Омыление осуществляют по аналогии с примером 2. Этот раствор, содержащий 250 мг 21-моноэфира, прибавляют в 20 мл метанола, нейтрализуют примерно 0,25 мл 2 М водной соляной кислоты, дальше прибавляют 4,5 мл 2 М соляной кислоты и оставляют при 30°C до тех пор, пока 21-эфира больше не будет обнаружено способом тонкослойной хроматографии (около 20 ч). Затем нейтрализуют, в вакууме выпаривают досуха, помещают в около 3 мл воды, причем возникает суспензия триамцинолона, из которой триамцинолон выделяют обычным отсасыванием и промывкой.

Пример 5. Получение триамцинолона посредством тетрагидропирилового эфира.

Образование эфира.

К 400 мг 11 β -ацетокси-9-фтор-16 α , 17,21-тригидрокси-прегна-1,4-диен-3,20-диона прибавляют в 5 мл высушенного дихлорметана, 1 мг п-толуолсульфоновой кислоты и 0,7 мл дигидропи-

рана. Суспензию перемешивают при комнатной температуре (25°C), пока не будут растворены все компоненты (6-8 ч), затем дают реагировать за дальнейшие 3-4 ч и исчезновение исходного материала контролируют тонкослойной хроматографией. Для переработки прибавляют малое количество раствора NaHCO_3 , промывают водой, органическую фазу сушат и в вакууме выпаривают досуха, причем получают маслянистый остаток, который перерабатывают прямым путем.

Омыление.

Остаток предыдущей стадии растворяют в 32 мл метанола, сюда прибавляют 4 мл 2 М едкого натра. 11-ОАс-группа будет омылена через 1 ч при 23°C, после чего нейтрализуют 2 М соляной кислотой.

Сольволиз.

К раствору, нейтрализованному, как выше описано, прибавляют 3 мл 2 М соляной кислоты и оставляют еще на 2 ч при комнатной температуре. Затем нейтрализуют раствором NaHCO_3 , выпаривают почти досуха в вакууме, опять прибавляют малое количество воды (около 4 мл), помещают в прохладное место и наконец отсасывают и промывают. Получают триамцинолон.

Пример 6. Получение гидрокортизона или гидрокортизон-21-ацетата посредством 21-моноэфира.

Образование эфира.

800 мг гидрокортизон-11-ацетата растворяют в 170 мл свежечистенного и абсолютно сухого дихлорметана. Прибавляют 1,3 мл этилвинилового эфира и 145 мг пиридиний-*p*-толуолсульфоната и дают реагировать в течение 40 мин при 25°C. Для переработки быстро вмешивают 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и наконец разделяют фазы. После обыкновенного дополнительного экстрагирования, промывания и сушки органическую фазу выпаривают в вакууме досуха и оставляют на кристаллизацию с ацетоном и гексаном.

В качестве 1-й фракции получают 740 мг 11 β -ацетокси-21-(1'-этоксипрокси)-17-гидрокси-прегна-4-ен-3,20-диона с т.пл. 158 - 164°C, который в соответствии со спектром ЯМР имеется в качестве диастереомерной смеси в соотношении 1:1.

Омыление и расщепление эфира.

570 мг вышепредставленного 21-эфи-

ра-гидрокортизон-11 ацетата растворяют под защитным газом при 25°C в 44 мл 4 М метанолового раствора едкого кали. Процесс омыления ацетоксигруппы в положении 11 протекает в течение 17 ч. Затем соляной кислотой доводят до значения pH 1, а возможно осаждающееся вещество снова растворяют в дальнейшем метаноле. Это расщепление эфира протекает практически мгновенно. Для переработки в качестве буфера прибавляют NaOAc и приводят досуха. Остаток помещают в воду и CHCl_3 , после обыкновенного разделения, экстрагирования, промывания и выпаривания получают сырой гидрокортизон.

Ацетилирование в 21-ацетат и изолирование.

Вышеназванный сырой продукт оставляют с 3 мл пиридина и 3 мл A_2O в течение 3 ч при 25°C. В результате обыкновенной переработки получают сырой гидрокортизона ацетат, который целесообразно очищают колоночной хроматографией и спектр ЯМР которого совпадает с таковым подлинного материала.

Пример 7. Получение гидрокортизона посредством диэфира.

Образование эфира.

790 мг гидрокортизон-11-ацетата растворяют в 170 мл сухого CH_2Cl_2 , под исключением влаги прибавляют 2 мл этилвинилового эфира на 145 мг пиридиний-*p*-толуолсульфоната и оставляют при комнатной температуре. Когда контроль тонкослойной хроматографией показывает, что между тем образовавшийся моноэфир опять снизился примерно до 6% (22-28 ч), начинают переработку, быстро вмешивая 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Обыкновенная дальнейшая переработка разделения, дополнительного экстрагирования, промывания, сушки и выпаривания в вакууме досуха дают маслянистый остаток, который в соответствии со спектром ЯМР представляет собой диастереомерную смесь 11 β -ацетокси-17,21-бис(1'-этоксипрокси)-прегна-4-ен-3,20-диона.

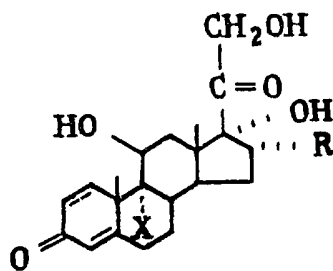
Омыление и расщепление эфира.

913 мг маслянистого остатка предыдущей стадии подогревают с обратным потоком под защитным газом с 5 мл 0,43 М метанолового раствора едкого кали. Процесс омыления контролируют

методом тонкослойной хроматографии. Он будет почти завершен через 6-7 ч обратного потока. Для расщепления эфира охлаждают до комнатной температуры, соляной кислотой доводят до значения pH 1 и возможно осаждавшееся вещество снова растворяют, добавляя метанол. Расщепление эфира происходит практически мгновенно. Наконец твердым NaOAc устанавливают значение pH около 6-7 и в вакууме выпаривают досуха. Этот остаток помещают в воду и CHCl_3 , далее обрабатывают как обычно и наконец снова выпаривают в вакууме досуха, причем получают количественно сырой гидрокортизон, который уксусным эфиром перекристаллизовывают.

После отсасывания получают гидрокортизон, который по спектру ЯМР полностью совпадает с подлинным гидрокортизоном.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения 11β -гидроксистероидов прегнанового ряда общей формулы I



где R - водород или гидроксигруппа;
X - водород или фтор,
с использованием исходных производных прегнанового ряда, имеющих защищенные 16 и 17 или 21 - гидроксигруппы с последующим снятием защитных групп кислотным гидролизом, отличающимся тем, что в качестве исходных производных прегнанового ряда используют 11β -ацетилоксистероиды общей формулы I, имеющие защищенные гидроксигруппы в виде простых алкоксивиниловых, галогенметилметильных или дигидропираниловых эфиров, причем сначала проводят щелочной гидролиз 11β -ацетилоксигруппы, а затем кислотный гидролиз сильной кислотой, такой как соляная кислота.

Редактор Н. Киштулинец Техред Л. Олийнык Корректор О. Кравцова

Заказ 6806/27

Тираж 348

Подписное

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

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4