(19) **RU** (11) **2 127 278** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 J 5/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94001576/04, 19.01.1994

(30) Приоритет: 20.01.1993 FR 9300519

(46) Дата публикации: 10.03.1999

(56) Ссылки: US 4277409, 1985. SU 1447826, 1988.

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Руссель-Юклаф (FR)

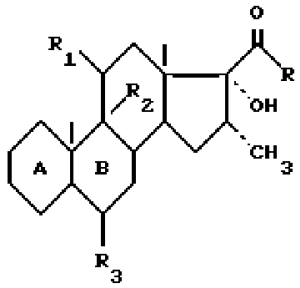
(72) Изобретатель: Патрик Руссель (FR), Мишель Вива (FR)

(73) Патентообладатель:
Руссель-Юклаф (FR)

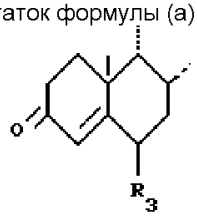
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 16α--МЕТИЛИРОВАННЫХ СТЕРОИДОВ

(57) Реферат:

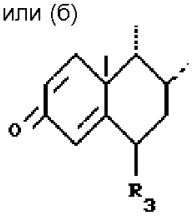
Способ получения 16 α-метилированных стероидов формулы I



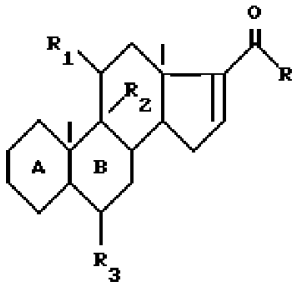
в которой циклы A и B представляют остаток формулы (а)



или (б)



R - метил или радикал $-CH_2-OR'$, в котором R'- атом водорода или ацил; R_1 и R_2 - вместе образуют вторую связь, или R_1 и R_2 вместе образуют эпоксид в положении β, или R_1 - H, кетоновая группа, бета-гидроксил, а R_2 - атом водорода, или R_1 - бета-гидроксил, возможно замещенный в форме эфира или сложного эфира, а R_2 - фтор или бром в положении альфа; R_3 - водород, фтор или метил, заключается в обработке соединения формулы II



где A, R, R_1, R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, галогенидом магния в присутствии диацетата или дипропионата меди с последующим гидролизом полученного 16 α-метилированного енолата слабой кислотой или буферным раствором со слабокислым pH. Полученный енол далее окисляют надкислотой. Представленный способ не требует выделения никакого промежуточного продукта. 4 з.п. ф-лы.

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1

(19) **RU** (11) **2 127 278** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 J 5/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94001576/04, 19.01.1994

(30) Priority: 20.01.1993 FR 9300519

(46) Date of publication: 10.03.1999

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Il'inka 5/2, Sojuzpatent

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

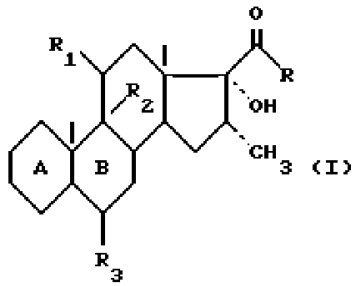
(72) Inventor: Patrik Russel' (FR),
Mishel' Viva (FR)

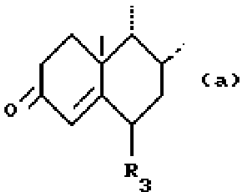
(73) Proprietor:
Russel'-Juklaf (FR)

(54) METHOD OF SYNTHESIS OF 16α--METHYLATED STEROIDS

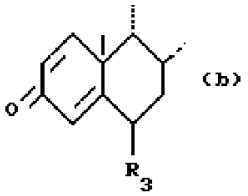
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, steroids. SUBSTANCE: invention relates to a method of synthesis of 16α--methylated steroids of the formula (I) α- where cycles A and B are residue of the formula (a) or (b)

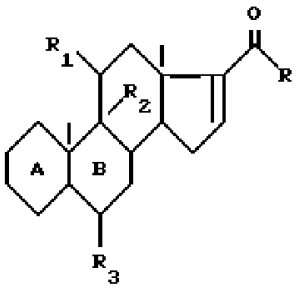




where R - methyl or radical



where -CH_2-OR′ - hydrogen atom or acyl-group; R′ and R_1 together form the second bond, or R_2 and R_1 together form epoxide at position R_2, or β - H, ketone group, R_1 - hydroxyl and α- - hydrogen atom, or R_2 - hydroxyl possibly substituted as ether or ester and R_1 - fluorine, bromine or methyl. Method of synthesis involves treatment of compound of the formula (II) R_2 where A, R, and R_1,R_2 have



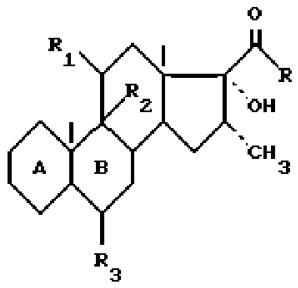
values indicated above with magnesium halogenide in the presence of copper diacetate or dipropionate followed by hydrolysis of the obtained 16R_3-methylated enolate with weak acid or buffer solution of weak acid pH value. Then synthesized enol is oxidized with per acid. EFFECT: proposed method does not require any intermediate substance isolation. 5 cl, 9 ex

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1

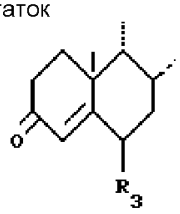
Изобретение относится к новому методу получения 16-α-метилированных стероидов.

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

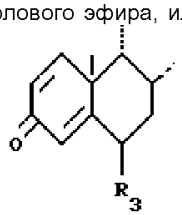


(I)

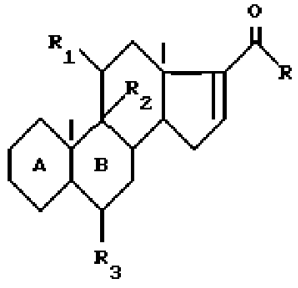
в которой циклы A и B представляют собой остаток



в котором кетоновая функциональная группа в положении 3 может быть защищена в форме кеталя, тиокеталя, гемитиокеталя или енолового эфира, или же остаток



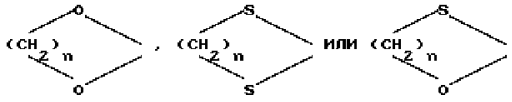
R представляет собой метильный радикал или радикал $-CH_2-OR'$, в котором R' представляет собой атом водорода или эфирный или сложноэфирный остаток, R_1 и R_2 вместе образуют вторую связь или R_1 и R_2 вместе образуют эпоксид в положении β, или R_1 представляет собой атом водорода, кетоновую функциональную группу или гидроксильную функциональную группу в положении α или β, свободную или защищенную в форме эфира или сложного эфира, а R_2 представляет собой атом водорода, или R_1 представляет собой атом водорода, а R_2 представляет собой гидроксильную функциональную группу в положении α, или R_1 представляет собой гидроксильную функциональную группу в положении β, свободную или защищенную в форме эфира или сложного эфира, а R_2 представляет собой атом фтора или брома в положении α, а R_3 представляет собой атом водорода или атом фтора или метильный радикал в положении α или β, отличающийся тем, что соединение формулы II



(II)

в которой A, B, R, R_1, R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, подвергают обработке метилирующим средством в присутствии катализатора на основе меди с последующим гидролизом 16-α-метилированного енолата для получения соответствующего енола с последующим воздействием на полученный енол окислителем для получения искомого соединения.

Когда кетоновая функциональная группа в положении 3 защищена в форме кеталя, тиокеталя или гемитиокеталя, речь идет предпочтительно о функциональной группе с формулой



в которой n имеет значение 2 или 3, или в первую очередь о этилендиоксильной или этилендитионильной функциональной группе.

В тех случаях, когда кетоновая функциональная группа в положении 3 защищена в форме енолового эфира, речь идет, предпочтительно, об алкоксильной или алкоксиалкоксильной функциональной группе, включающей от 1 до 8 атомов углерода, и, в первую очередь, о метоксильной, этоксильной, этоксиэтоксильной или 1-этоксиэтоксильной функциональной группе, причем в этом случае циклы A и B содержат систему двойных связей $\triangle 3,5$.

В тех случаях, когда R' представляет собой эфирный остаток, речь может идти о любом остатке, известном специалистам, и, в частности, об алкильном радикале, включающем от 1 до 6 атомов углерода, например, о метильном, этильном или пропильном радикале, о тетрагидропиранильном радикале, или о силилированном эфирном остатке, например, о триалкилсилильном остатке, таком как триметильный или диметил-трет-бутилсилильный, триарилсилильном, таком как трифенилсилильный, или диарилалкилсилильном, таком как дифенил-трет-бутилсилильный остаток.

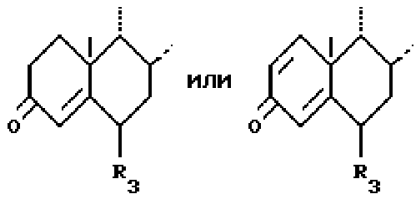
В тех случаях, когда R' представляет собой сложноэфирный остаток, речь может идти о любом остатке, известном специалистам, и, в частности, об ацильном радикале, включающем от 1 до 8 атомов углерода, например о таком радикале, как формильный, ацетильный, пропионильный, бутирильный, валерильный или бензильный.

В тех случаях, когда R_1 представляет собой защищенную гидроксильную функциональную группу в форме эфира или сложного эфира, речь может идти об одном из эфирных или сложноэфирных остатков, указанных выше для R', причем следует иметь в виду, что указанные остатки не обязательно одинаковы.

Предметом настоящего изобретения, в частности, является вышеописанный метод, отличающийся тем, что на исходном этапе используют соединение формулы II, в которой циклы A и B представляют собой остаток

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1



в котором R_3 определен, как указано выше, а кетоновая функция в положении 3 свободна, причем предпочтение отдается последнему из представленных остатков.

Предметом настоящего изобретения также является вышеописанный метод, отличающийся тем, что на исходном этапе используют соединение формулы II, в которой R_1 и R_2 вместе образуют вторую связь, или R_1 и R_2 образуют вместе эпоксид в положении β, или R_1 представляет собой гидроксильную функциональную группу в положении β, свободную или защищенную в форме эфира или сложного эфира, а R_2 представляет собой атом фтора в положении α, а R_3 представляет собой атом водорода, атом фтора или метильный радикал и, в первую очередь, атом водорода.

В качестве метилирующего средства может использоваться метилированное производное меди, например CH_3Cu, $(CH_3)_2CuMg$, $(CH_3)_2CuLi$ или, в первую очередь, хлорид, бромид или иодид метилмагния, используемый в присутствии катализатора на основе меди. Катализатором может быть соль, такая как диацетат, дипропинат или дихлорид меди, монохлорид, монобромид, моноиодид или цианид (I) меди, или же комплексное соединение, такое как, например, ацетилацетонат меди, диметилсернистокислый монобромид меди или же три-н-бутилфосфинмонохлорид меди или любое другое комплексное соединение того же типа, известное специалистам. Предпочтение отдается, главным образом, диацетату или дипропионату меди.

Операции выполняются в среде растворителя, который является, в первую очередь, эфиром, таким как тетрагидрофуран, диоксан, трет-бутилметилэфир, диметоксиэтан, этиловый эфир, t-бутилметиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир. Предпочтение отдается тетрагидрофурану.

Операции желательно выполнять при температуре от 0 до -30°C, предпочтительно при -20°C.

Гидролиз 16-α-метилированного енолата выполняется, преимущественно, в среде инертного газа путем вливания реакционного раствора в водный раствор монощелочного фосфата, например, натрия или калия, или в слабокислом pH буферном растворе, в частности в фосфатном буферном растворе, или, в большинстве случаев, в слабом окислителе, таком как уксусная, пропионовая или бутановая кислота, или же в водном растворе хлорида или ацетата аммония. Предпочтение отдается фосфатному буферному раствору.

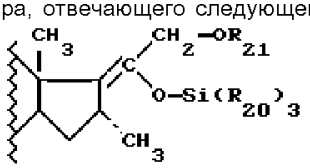
После гидролиза желательно выполнить оксидирующую обработку, которая должна позволить превратить одновалентные медные ионы, присутствующие в смеси, в двухвалентные и, соответственно, упростить осаждение. Для этого превращения могут использоваться обычные окислители, известные специалистам. В качестве примера можно назвать перекись водорода, которая исключительно хорошо подходит для этой цели. Для насыщения среды осаждение может быть улучшено при добавлении щелочной соли, например сульфата или хлорида натрия.

Окисление енола может выполняться с помощью обычного окислителя, такого как перекись водорода, используемая самостоятельно или в сочетании либо с переходным металлом, в частности с титаном, марганцем или вольфрамом, либо с ацетоном или производным, в частности с гексахлорацетоном или гексафторацетоном, или такого как перманганат калия, активированный или неактивированный металлами, такими как медь, или каким-нибудь агентом, в частности эпоксидирующим веществом, таким как диоксиран, в частности диметилдиоксиран, гидроперекись, например гидроперекись трет-бутила, или надкислота, например надбензолдикарбоновая, надбензойная, n-хлорнадбензойная, надуксусная, трифторнадуксусная или надмалеиновая кислота. Предпочтение отдается окислению с использованием надкислоты.

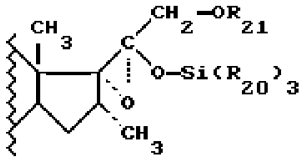
Операции выполняются преимущественно в среде инертного газа, в среде галогенсодержащего растворителя, такого как метиленхлорид, трихлорметан, дихлорэтан, эфира, такого как простой этиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, ароматического растворителя, такого как толуол, или же сложного эфира, такого как этилацетат или ацетонитрил, возможно в присутствии сорастворителя, например, алканола, такого как метанол, этанол, изопропанол или, в первую очередь, трет-бутанол, желательно при температуре от -10 до +10°C.

Предметом настоящего изобретения является, в первую очередь и предпочтительно, вышеописанный метод, отличающийся тем, что окисление выполняется с помощью надбензолдикарбоновой кислоты, желательно в среде тетрагидрофурана.

Методы получения соединений формулы I уже описаны ранее, например в патентной заявке WO 87/07612. Метод указанной патентной заявки заключается в метилировании ненасыщенного 16-производного с помощью метилирующего средства в присутствии катализатора на основе меди и силилирующего средства с целью промежуточного выделения енолового эфира, отвечающего следующей формуле:



который впоследствии подвергается обработке надкислотой для образования 17-α-20-эпоксида формулы



RU 2127278 C1

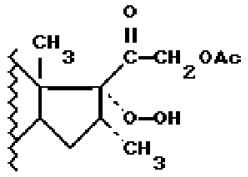
RU 2127278 C1

который затем подвергается гидролизу с помощью кислоты или основания.

Таким образом, указанный метод требует прохождения через эпоксид, полученный из стабилизированного енола, в форме силилированного эфира, который затем должен быть подвергнут гидролизу.

Метод, являющийся предметом настоящего изобретения не требует выделения какого бы то ни было промежуточного продукта, поскольку продукт, полученный в результате реакции метилирования, непосредственно гидролизуется, а затем окисляется в условиях, которые до настоящего времени никогда не предусматривались и которые представляют исключительный интерес с промышленной точки зрения. Таким образом, указанный метод не требует ни какого бы то ни было прохождения через промежуточную стабилизированную форму енола, ни конечного гидролиза для выделения продукта. Впрочем, насколько это известно фирме-заявительнице, непосредственное окисление подобного енола выполняется впервые.

Можно еще назвать патент Великобритании 2 001 990, который также описывает метод получения соединений формулы I и заключается, как описано выше, в метилировании 16-ненасыщенного производного и затем в получении и выделении гидроперекиси формулы



которая затем восстанавливается цинком в уксусной кислоте или же щелочным иодидом в алифатическом кетоне.

Таким образом, речь идет о методе, который как с точки зрения своего принципа, так и с точки зрения используемых промежуточных продуктов, отличается от метода, являющегося предметом настоящего изобретения.

Соединения формулы II известны и описаны, например, в патентах США US 2 345 711, 2 883 400, 2 963 496, 2 966 504, 2 975 197, 3 029 233, 3 210 341, 3 377 343, 3 839 369, 3 976 638, 4 031 080, 4 277 409, 4 929 395, в патенте ФРГ 2 207 420, нидерландском патенте 69 02 507 или в бельгийских патентах 539 498, 540 478, 711 016, или же могут быть легко получены на основе соединений, описанных в перечисленных патентах с применением обычных методов, хорошо известных специалистам.

16-α-метильные соединения формулы I известны тем, что они обладают противовоспалительными свойствами, причем указанная формула распространяется, в частности, на дексаметазон, его производные, такие как фторметазон (6-α-фтор), параметазон (6-α-фтор 9H), а также на возможные предшественники (Δ 9,11,9-α-OH или 9,11-эпокси).

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

Пример 1.

9-β,11β-эпокси-16-α-метил-17-α-гидрокси-21-ацетилокси- прегна- 1,4-диен- 3,20-дион.

В среде инертного газа смешивают 0,2 г моногидратного диацетата меди, 7,66 г 9-β,11-β-эпокси-21-ацетилокси- прегна-1,4.16(17)- триен- 3,20-диона и 100 см^3 безводного тетрагидрофурана. После 10-минутной выдержки при температуре +20 °C смесь охлаждают до -20°C и добавляют за 2 ч 8,8 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране. Взбалтывание продолжают еще в течение 15 мин, а затем охлаждают до -30°C. Затем смесь медленно вливают в среде инертного газа в 80 см^3 смеси 1 М фосфорной кислоты и 1,35 М едкого натра при температуре 0°C. Смеси дают нагреться при взбалтывании, а затем, через 40 мин, при температуре +15°C добавляют 1 см^3 1 М перекиси водорода. После 1-часового взбалтывания при температуре от +15°C до +20°C добавляют 8 г хлорида натрия и продолжают взбалтывание еще в течение 10 мин. Затем отстаивают в среде инертного газа, экстрагируют водную фазу с использованием тетрагидрофурана, а затем промывают органическую фазу 10 см^3 вышеуказанной смеси фосфорной кислоты и едкого натра. После этого добавляют 2 г хлорида натрия, взбалтывают смесь в течение нескольких минут и отстаивают. Затем в органическую фазу добавляют 2 г хлорида натрия, взбалтывают и вновь отстаивают.

Кроме этого, смешивают 8 г фталевого ангидрида и 5 см^3 1 М перекиси водорода. Затем взбалтывают в течение 1 ч при комнатной температуре и добавляют 5 см^3 тетрагидрофурана. Затем взбалтывают еще в течение 1 ч 15 мин и добавляют 3 см^3 тетрагидрофурана. После этого взбалтывают в течение 1 ч и вновь добавляют 5 см^3 тетрагидрофурана. Взбалтывание продолжают еще в течение 1 ч.

Затем при температуре 0 - +3°C в среде инертного газа в приготовленный выше еноловый раствор добавляют 8 г безводного сульфата натрия. После этого добавляют приготовленную выше суспензию надкислоты. После 2-часового взбалтывания при температуре около +5°C раствор нейтрализуют путем добавления 9 г бикарбоната натрия в 90 см^3 воды. Затем добавляют 8 г хлорида натрия, взбалтывают в течение 15 мин, отстаивают и повторно экстрагируют водную фазу с использованием этилацетата. После этого соединенные органические фазы промывают соленой водой, высушивают и концентрируют при пониженном давлении при температуре около +30°C. Таким образом получают 6,6 г сырого продукта, 1/5 часть которого подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)). В результате получают 1,321 г целевого продукта, то есть выход составляет 80%.

Инфракрасный спектр: ($CHCl_3$).

Поглощение 3610 см$^{-1}$ (OH); 1747-1728 см$^{-1}$ (C=O); 1663-1625-1607 см$^{-1}$ (Δ 1,4 3-он).

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,88 (d): CH_3 - 16; 0,93: CH_3 - 18; 1,44: CH_3 - 19; 2,16: CH_3-OAc; 2,94: -OH; 3,21: H

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1

- 11; 4,69 (d) и 5,04 (d): 2H - 21; 6,14: H - 4; 6,20: H - 2; 6,62: H - 1.

Пример 2. 16-α-метил- 17-α-гидрокси- 21-ацетилокси- прегна- 1,4,9(11)-триен- 3,20-дион.

Операции выполняются, как описано в примере 1, с использованием 0,02 г моногидратного диацетата меди и 0,733 г 16- α-метил- 21-ацетилокси-прегна- 1,4,9(11)-16(17)-тетраен- 3,20-диона в 10 см^3 тетрагидрофурана, а затем 1 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране, 8 см^3 смеси фосфорной кислоты и едкого натра и 0,1 см^3 перекиси водорода.

Надкислоту получают, как описано в примере 1, на основе 0,59 г фталевого ангидрида.

После очистки методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)) получают 0,4 г целевого продукта.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,75: CH_3 - 18; 0,94 (d): CH_3 - 16; 1,40: CH_3 - 19; 2,17: CH_3-OAc; 4,82 (d) - 4,99 (d): 2H - 21; 5,57: H - 11; 6,05: H - 4; 6,28: H - 2; 7,19: H - 1.

Пример 3. 9-α-фтор- 11-β-гидрокси- 16- α-метил- 17-α-гидрокси- 21-ацетилокси-прегна-1,4-диен- 3,20-дион.

Операции выполняются, как описано в примере 1, с использованием 0,02 г моногидратного диацетата меди и 0,805 г 9- α-фтор- 11- β-гидрокси-21-ацетилокси-прегна- 1,4,9(11)-триен- 3,20-диона в 15 см^3 тетрагидрофурана, а затем 2 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране, 12 см^3 смеси фосфорной кислоты и едкого натра и 0,1 см^3 перекиси водорода.

Надкислоту получают, как описано в примере 1, на основе 0,59 г фталевого ангидрида.

После очистки методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этилацетат (7:3)) получают 0,25 г целевого продукта.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,93 (d): CH_3 - 16; 1,07: CH_3 - 18; 1,57: CH_3 - 19; 2,17: CH_3-OAc; 3,39 OH - 11 β и 17 α; 4,38: H - 11; 4,92: 2H - 21; 6,11: H - 4; 6,33: H - 2; 7,25: H - 1.

Пример 4. 9-α-фтор- 11- β,21-диацетилокси- 16-α-метил- 17- α-гидрокси- прегна- 1,4-диен-3,20-дион.

Операции выполняются, как описано в примере 1, с использованием 0,02 г моногидратного диацетата меди и 0,889 г 9- α-фтор- 11-β,21-диацетилокси- прегна- 1,4,9(11)-триен-3,20-диона в 10 см^3 тетрагидрофурана, а затем 1 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране, 8 см^3 смеси фосфорной кислоты и едкого натра и 0,1 см^3 перекиси водорода.

Надкислоту получают, как описано в примере 1, на основе 0,59 г фталевого ангидрида.

После очистки методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)) получают 0,634 г целевого продукта.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,93 (d): CH_3 - 16; 0,93: CH_3 - 18; 1,58: CH_3 - 19; 2,13-2,15: CH_3-OAc - 21 и 11 β; 2,74: OH; 4,71(d) - 4,99 (d): 2H - 21; 5,42 (m): H - 11 α; 6,11: H - 4; 6,33: H - 2; 6,82: H - 1.

Пример 5. 9-β,11-β-эпокси -16α-метил- 17- α-гидрокси-прегна- 1,4-диен-3,20-дион.

Операции выполняются, как описано в примере 1, с использованием 0,02 г моногидратного диацетата меди и 0,649 г 9β, 11β-эпокси-прегна- 1,4,16(17)-триен- 3,20-диона в 10 см^3 тетрагидрофурана, а затем 0,9 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране, 8 см^3 смеси фосфорной кислоты и едкого натра и 0,1 см^3 перекиси водорода.

Надкислоту получают, как описано в примере 1, на основе 0,59 г фталевого ангидрида.

После очистки методом хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)) получают 0,234 г целевого продукта.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,88 (d): CH_3 - 16; 1,01: CH_3 - 18; 1,44: CH_3 - 19; 2,24: CH_3 - 21; 3,05: OH - 17; 3,21: H - 11 α; 6,15: H - 4; 6,18: H - 2; 6,60: H -1.

Пример 6. 9-β,11-β-эпокси- 16-α-метил- 17- α-гидрокси- 21- ацетилокси-прегна- 1,4-диен-3,20-дион.

В среде инертного газа смешивают 3,06 г 9-β, 11-β- эпокси- 21-ацетилокси-прегна- 1,4,16(17)- триен-3,20-диона и 0,08 г моногидратного диацетата меди в 33 см^3 тетрагидрофурана. Затем охлаждают и при температуре -20°С за 1 ч вводят 4 см^3 3 М раствора хлорида метилмагния в тетрагидрофуране. Взбалтывание продолжают еще в течение 1 ч, а затем охлаждают до температуры -30°С. После этого смесь медленно вливают в 30 см^3 смеси фосфорной кислоты (1 М) и едкого натра (1,35 М), охлажденной до 0°С. Затем смеси дают нагреться при взбалтывании, после чего при температуре +15°С добавляют 0,4 см^3 1 М перекиси водорода. По истечении 1 ч при температуре от +15°С до +20°С добавляют 4 г хлорида натрия. Затем взбалтывают в течение 10 мин и отстаивают в среде инертного газа. Водную фазу экстрагируют с использованием тетрагидрофурана, а затем промывают органическую фазу 5 см^3 вышеуказанной смеси фосфорной кислоты и едкого натра, добавляют 1 г хлорида натрия, после чего отстаивают воду и дополняют до 50 см^3. После этого отбирают в среде инертного газа 10 см^3 раствора, концентрируют досуха и забирают метиленхлоридом. Затем охлаждают до 0°С и добавляют 0,1 см^3 гексахлорацетона и 0,6 см^3 1 М перекиси водорода. После этого взбалтывают при температуре от 0 до +5°С в течение 15 ч, добавляют небольшое количество воды, насыщенной хлоридом натрия, отстаивают органическую фазу, высушивают и концентрируют ее досуха. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)) и получают 0,047 г целевого

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1

продукта.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,88 (d): CH_3 - 16; 0,93: CH_3 - 18; 1,44: CH_3 - 19; 2,16: CH_3-OAc; 2,94: OH; 3,21: H - 11 α; 4,69 (d): - 5,04 (d): 2H - 21; 6,14: H - 4; 6,20: H -2; 6,62: H - 1.

Пример 7. 9-β,11-β-эпокси-16-α-метил-17- α-гидрокси-21-ацетилокси-прегна-1,4-диен- 3,20-дион.

Операции выполняются, как описано в примере 6, вплоть до отбора в среде инертного газа 10 см^3 раствора, полученного в результате гидролиза. После этого концентрируют досуха и забирают метиленхлоридом. Затем добавляют смесь 4 г перманганата калия, 2 г сульфата меди ($5H_2O$) и 0,2 см^3 воды, а затем 1 см^3 трет-бутилового спирта. После этого взбалтывают в течение 3 ч при температуре +20°С, фильтруют, высушивают и концентрируют досуха. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: циклогексан - этилацетат (1: 1), а затем метиленхлорид - этиловый эфир (7:3)). В результате получают 0,072 г целевого продукта.

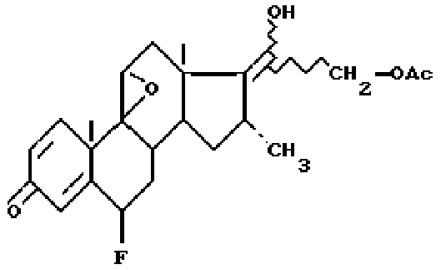
Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

0,88 (d): CH_3 - 16; 0,93: CH_3 - 18; 1,44: CH_3 - 19; 2,16: CH_3-OAc; 2,94: OH; 3,21: H - 11 α; 4,69 (d): - 5,04 (d): 2H - 21; 6,14: H - 4; 6,20: H -2; 6,62: H - 1.

Пример 8.

6-альфа-фтор-9-бета,11-бета-эпокси-16-альфа-метил-17-альфа-гидрокси-21-ацетилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион.

Стадия А: 6-альфа-фтор-9-бета, 11-бета-эпокси-16-альфа-метил -20-ол -21-ацетоксипрегна-1,4-17(20) триен-3-он



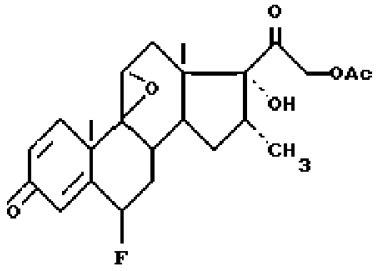
0,06 г моногидрата ацетата меди (2), 2,40 г 6-альфа-фтор-9-бета, 11-бета-эпокси-21-ацетоксипрегна-1,4,16(17) триен-3,20-диона и 30 см^3 безводного тетрагидрофурана смешивают вместе в атмосфере инертного газа. Через 10 мин перемешивания при 20 °С смесь охлаждают до -30°С и в течение 2 часов добавляют 2,4 см^3 3 М раствора метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране и 1,6 см^3 тетрагидрофурана. Перемешивание продолжают в течение 2 ч при -30°С. Медленно добавляют 1,2 см^3 7N раствора уксусной кислоты. Смесь доводят при перемешивании до 5°С, после чего добавляют 10 см^3 воды и 10 см^3 толуола. Затем добавляют 0,3 см^3 перекиси водорода (1 М) при +15°С и после декантации в атмосфере инертного газа удаляют водную фазу.

Последующее окисление осуществляют с помощью раствора, содержащего 5 см^3 воды, 5 см^3 толуола и 0,15 см^3 перекиси водорода (1 М). После 20 мин перемешивания в инертном газе смесь декантируют. Водную фазу удаляют и органическую фазу промывают 10 см^3 воды и сушат. Органический растворитель удаляют в вакууме и получают 2 г целевого енола.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, млн$^{-1}$).

1,04 (d): CH_3-CH; 1,10 - 1,12: 18- CH_3; 1,45-1,47: 19-CH_3; 2,15: OAc; 3,26: H_{11}; 4,52 (d) - 4,70 (d): =C-CH_2-OAc; 5,31 - 5,22: OH; 5,50: H_6; 6,28 (dd): H_2; 6,48 (d): H_4; 6,59 (d): H_1.

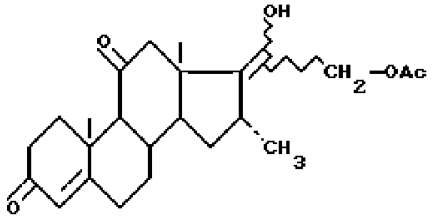
Стадия В: 6-альфа-фтор-9-бета,11-бета-эпокси-16-альфа-метил -17-альфа-гидрокси-21-ацетилоксипрегна-1,4-диен-3,20-дион



Работают так же, как описано в примере 1, начиная с вышеуказанного енола. Перкислоту получают так, как описано в примере 1, но исходя из 1,8 г фталевого ангидрида. После очистки в тех же условиях, что в примере 1, получают 0,9 г целевого продукта. Этот продут описан в патенте США 3,105,083.

Пример 9. 16-альфа-метил-17-альфа-гидрокси-21-ацетоксипрегна-4-ен-3,11, 20-трион.

Стадия А: 16-альфа-метил-20-ол-21-ацетоксипрегна-4,17(20) диен-3,11-дион



0,06 г моногидрата ацетата меди (2), 1,153 г 21-ацетилоксипрегна-1,4,16(17) триен-3,11,20-триона и 12 см^3 безводного тетрагидрофурана смешивают вместе в атмосфере инертного газа. Через 10 мин перемешивания при 20 °С смесь охлаждают до -30°С и в течение 2 часов добавляют 1,4 см^3 3 М раствора метилмагнийхлорида в тетрагидрофуране и 1,4 см^3 тетрагидрофурана. Перемешивание продолжают в течение 1 ч при -30°С и медленно добавляют 1 см^3 7N раствора уксусной кислоты. Смесь доводят при перемешивании до 0°С, после чего добавляют 7 см^3 воды и 7 см^3 толуола. Затем добавляют 0,3 см^3 перекиси водорода (1 М) при +15°С и после декантации в атмосфере инертного газа удаляют водную фазу. Последующее окисление осуществляют путем добавления 7 см^3 воды и 0,3 см^3 перекиси водорода (1 М). После 20 минут перемешивания в инертном газе добавляют 2 см^3 хлористого метилена, смесь оставляют

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1

перемешиваться несколько секунд и декантируют. Водную фазу удаляют и органическую фазу промывают 10 $см^3$ воды и сушат. Органический растворитель удаляют в вакууме и остаток смешивают со смесью изопропиловый эфир/циклогексан/изопропанол и затем концентрируют досуха. Получают 1,1 г целевого енола.

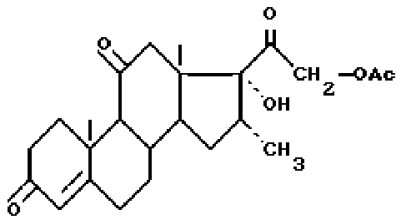
Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.).

0,87 13-CH_3; 1,02 - 1,11: 16-CH_3; 1,39: 10-CH_3; 2,12: -CH_2-OAc; 3,20: H_{12}; 4,52: -CH_2 группы -CH_2-OAc; 5,72: H_4.

ИК-спектр (KBr).

Поглощение при 1614 $см^{-1}$: C=C; 1668 - 1710 - 1725 $см^{-1}$: C=O; 1746 $см^{-1}$: ацетат; 3335 $см^{-1}$: OH.

Стадия B: 16-альфа-метил -17-альфа-гидрокси-21-ацетоксипрегн-4-ен-3,11,20-трион



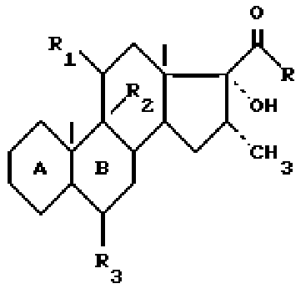
Работают так же, как описано в примере 1, но исходят из вышеуказанного енола. Перкислоту получают так, как в примере 1, из 10 г фталевого ангидрида. Используют 1,5 $см^3$ раствора перкислоты. После очистки в тех же условиях, что в примере 1, получают 0,96 г целевого продукта. Этот продукт описан в патенте США 3,030,389.

Спектр ЯМР: ($CDCl_3$, 300 МГц, м.д.).

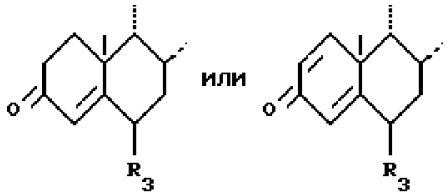
0,74 13-CH_3; 0,98: 16-CH_3; 1,40: 10-CH_3; 2,16: -CH_2-OAc; 2,83: H или 17 α OH; 3,11: H_{16}; 4,59-5,05: CH_2 из -CH_2-OAc; 5,73: H_4.

Формула изобретения:

1. Способ получения 16 α-метилкарбоновых стероидов общей формулы I



в которой циклы A и B представляют остаток формулы

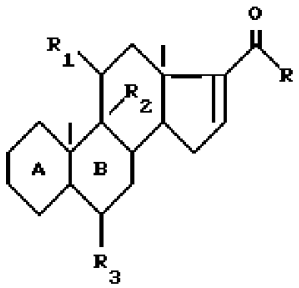


а R - метил, или радикал - CH_2 - OR^1, в котором R^1 - атом водорода или ацил;

R_1 и R_2 - вместе образуют вторую связь или R_1 и R_2 вместе образуют эпоксид в положении β, или R_1 - атом водорода, кетоновая группа, β - гидроксильная группа, а

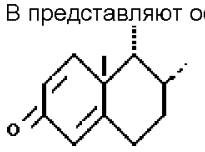
R_2 - атом водорода, или R_1-β - гидроксильная группа, возможно защищенная в форме эфира или сложного эфира, а

R_2 - атом фтора или брома в положении α, R_3 - атом водорода, фтора или метил, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где A, B, R, R_1, R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения, подвергают обработке галогенидом магния в присутствии катализатора на основе меди, предпочтительно диацетата или дипропионата меди с последующим гидролизом полученного 16 α-метилированного енолата с помощью слабой кислоты или буферного раствора со слабокислым pH с получением соответствующего енола, с последующим его окислением с помощью надкислоты.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что использует соединение формулы II, где циклы A и B представляют остаток формулы



3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что за гидролизом следует окисляющая обработка одновалентных медных ионов, присутствующих в смеси.

4. Способ по пп.1 - 3, отличающийся тем, что окисление проводят в среде галогенсодержащего растворителя или эфира.

5. Способ по пп.1 - 4, отличающийся тем, что окисление енода проводят с использованием надбензолдикарбоновой кислоты в среде тетрагидрофурана.

RU 2127278 C1

RU 2127278 C1