



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2005111593/04, 28.04.2003

(30) Конвенционный приоритет:
28.10.2002 GB 0225106.4
22.01.2003 GB 0301505.4

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2006 Бюл. № 13

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 30.05.2005(86) Заявка РСТ:
GB 03/01780 (28.04.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/037845 (06.05.2004)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат.пов. С.В.Новоселовой(71) Заявитель(и):
ФИТОФАРМ ПЛС (GB)(72) Автор(ы):
ГАННИНГ Филип Джеймс (GB),
ТИФФИН Петер Дэвид (GB)(74) Патентный поверенный:
Новоселова Светлана Владимировна

(54) СПОСОБ СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ САПОГЕН-3-ОНОВ

(57) Формула изобретения

1. Способ стереоспецифического получения 3-гидрокси-5 β -Н-стероидного сапогенина или его производного, включающий восстановление 3-кето-5 β -Н-стероидного сапогенина с использованием восстанавливающего агента, содержащего стерически затрудненный органоборан или органоалюмогидрид.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что восстанавливающий агент представляет собой стерически затрудненный органоборановый реагент, в котором органические группы содержат более чем два атома углерода, причем полученный сапогенин представляет собой преимущественно 3 β -гидрокси, 5 β -Н-сапогенин.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что стерически затрудненный органоборан выбран из три-втор-бутилборгидрида лития, три-втор-бутилборгидрида калия, три-втор-бутилборгидрида натрия, трисиамилборгидрида лития, трисиамилборгидрида калия, трифенилборгидрида калия и трифенилборгидрида лития.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что стерически затрудненный органоборан представляет собой три-втор-бутилборгидрид лития.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что органоалюмогидрид представляет собой три-трет-бутоксиалюмогидрид лития.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что молярное соотношение преобладающего сапогенина, полученного по отношению к альтернативному 3-эпимеру, составляет, по меньшей мере, примерно 10:1.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что указанное соотношение составляет по

меньшей мере примерно 15:1.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что он проводится в органическом растворителе, выбранном из тетрагидрофурана, толуола, трет-бутилметилового эфира, диэтоксиметана, 1,4-диоксана, 2-метилтетрагидрофурана и любой их смеси.

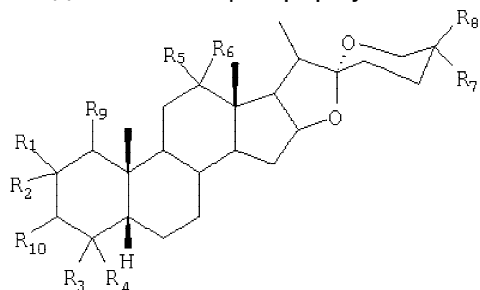
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что органический растворитель состоит по существу из тетрагидрофурана.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что органический растворитель состоит по существу из толуола.

11. Способ по п.8, отличающийся тем, что органический растворитель состоит по существу из 1,4-диоксана.

12. Способ по п.8, отличающийся тем, что органический растворитель состоит по существу из 2-метилтетрагидрофурана.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что целевой сапогенин представляет собой соединение общей формулы



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга представляют собой H, C₁₋₄ алкил, OH или OR (где R=C₆₋₁₂арил или C₁₋₄алкил), или R₅ и R₆ вместе могут представлять собой = O (карбонил) или защищенную карбонильную группу, причем стереохимия в углеродном центре 3 может быть либо R либо S, и R₁₀ представляет собой OH, O-связанную сахарную группу или любую органическую сложноэфирную группу.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что сапогенин выбран из сарсасапогенина, эписарсасапогенина, смилагенина, эписмилагенина и их сложных эфиров.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что исходное вещество 3-кето, 5β-Н-стероидный сапогенин получают путем гетерогенной каталитической гидрогенизации соответствующего Δ⁴,3-кетостероидного сапогенина с превращением Δ⁴,3-кетостероидного сапогенина, по меньшей мере, преимущественно в указанный 5β-Н, 3-кетон.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что гетерогенную каталитическую гидрогенизацию осуществляют с использованием водорода и палладиевого катализатора в органическом растворителе.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что палладиевый катализатор находится на носителе.

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что Δ⁴,3-кетостероидный сапогенин представляет собой диосгенон.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что диосгенон получают путем окисления диосгенина.

20. Способ превращения 3α-гидрокси-5β-Н-стероидных сапогенинов и их производных в 3β-гидрокси-5β-Н-стероидные сапогенины и их производные, включающий приведение в контакт 3-гидрокси-активированного производного 3α-гидрокси-5β-Н-стероидного сапогенина с нуклеофильным реагентом в условиях, способствующих нуклеофильному замещению с инверсией в положении 3, с возможной последующей корректировкой 3-заместителя, при желании.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что реакцию осуществляют в соответствии с протоколом реакции Мицунобу с получением сложноэфирного производного 3β-гидрокси-5β-Н-стероидного сапогенина.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что активированное производное сапогенина

представляет собой органическое сульфированное производное.

23. Способ синтеза смилагенина, включающий каталитическую гидрогенизацию диосгенона с последующим восстановлением полученного 3-кето, 5 β -Н-стероидного сапогенина с помощью стерически затрудненного органоборана.

24. Способ синтеза эписмилагенина, включающий каталитическую гидрогенизацию диосгенона с последующим восстановлением полученного 3-кето, 5 β -Н-стероидного сапогенина с помощью органоалюмогидрида.

25. Способ по п.1, отличающийся тем, что первоначально полученный сапогенин затем превращают в его пролекарственную форму или в другую его физиологически приемлемую форму.

RU 2005111593 A

RU 2005111593 A