



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 860708

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 25.01.79 (21) 2718151/23-04

(23) Приоритет - (32) 25.01.78

(31) Р 2803660/4 (33) ФРГ

(51) М. Кл.³

С 07 J 5/00//
А 61 К 31/56

Опубликовано 30.08.81. Бюллетень № 32

(53) УДК 547.689.6.
.07(088.8)

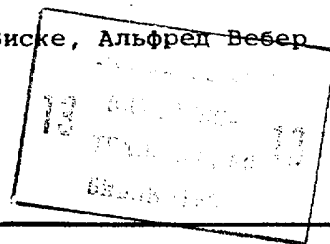
Дата опубликования описания 30.08.81

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Хельмут Даль, Эрнст Шеттле, Райнхольд Виске, Альфред Вебер
и Марио Кеннеке
(ФРГ)

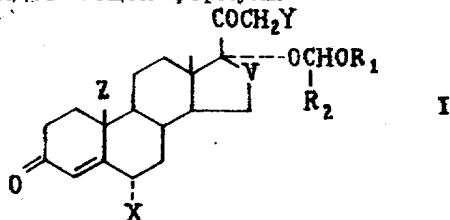
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Шеринг АГ"
(ФРГ)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРОИДОВ

Изобретение относится к способу
получения не описанных в литературе
стероидов общей формулы



где пунктирная линия означает возмож-
ную двойную связь;

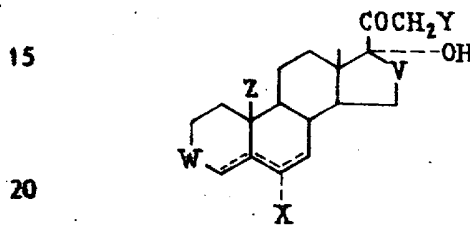
- X - водород, фтор или метил;
- Y - водород или низшая алканонил-
оксигруппа,
- Z - водород или метил,
- V - метилен или этилиден,
- R₁ - низший алкил или прерываемая
кислородом алкильная группа;
- R₂ - водород или низший алкил,
или R₁ и R₂ вместе - три -
или тетраметиленовая группа,
если Y - алканонил-оксигруппа,
обладающих фармакологической
активностью.

Известен способ получения ацета-
лей стероидного типа, заключающийся
в том, что спирт подвергают взаимо-

действию с ацеталем алифатического
ряда в присутствии кислого катализа-
тора [1].

5 Цель изобретения - способ получе-
ния новых фармакологически активных
стероидов общей формулы I, основан-
ный на использовании известной реак-
ции.

10 Поставленная цель достигается
способом получения стероидов общей
формулы I, заключающимся в том, что
стероид общей формулы



15 где V, X, Y, Z - вышеуказанные значения,
W - карбонильная группа, если
25 двойная связь находится в положении
4,5 и необязательно 7,8, или W -
группа формулы $R_3 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$ где R₃ - низ-
шая алканонил-оксигруппа, если двойная
30 связь находится в положении 5,7, под-

вергают взаимодействию с ацеталем общей формулы III $R_2CH(OR_1)_2$, где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения, или виниловым эфиром общей формулы IV $R_4CH = CHOR_1$, где R_1 имеет вышеуказанное значение, а R_4 - водород или низший алкил или вместе с R_1 - этилен или триметилен, если Y - алканоилоксигруппа, и в полученном соединении в случае необходимости окисляют 3 β -алканоилоксигруппу с одновременной изомеризацией Δ^5 -двойной связи с последующим выделением целевого продукта.

Процесс проводят в присутствии кислых катализаторов таких, как хлорная кислота, *n*-толуолсульфокислота или пятиокись фосфора, без растворителя или в инертном растворителе, например, хлорированных углеводородах, толуоле, эфире, тетрагидрофуране, диоксане.

Температуру процесса поддерживают в интервале между -20°C и $+50^\circ\text{C}$ при использовании соединений общей формулы III и от -20°C до 100°C в случае соединений общей формулы IV.

Стероиды общей формулы I проявляют высокую противовоспалительную активность.

Пример 1. а) 21,63 г 3 β 21-диацетокси-17 α -гидрокси-5-прегнен-20-она растворяют в 150 мл безводного метиленхлорида и 100 мл безводного формальдегиддиметилацетала. Затем раствор охлаждают водой и вносят его в смесь полупятиокси фосфора (21,6 г) и кизельгура (43 г) и перемешивают в течение часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтруют и остаток промывают метиленхлоридом, к фильтрату прибавляют триэтиламин, пока pH не достигнет 9, и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси метанол-метилен-хлорид и получают 22,68 г 3 β ,21-диацетокси-17 α -метоксиметокси-5-прегнен-20-она с точкой плавления $182-184^\circ\text{C}$.

б) Колбу Эрленмейера емкостью 2 л со стерильным питательным раствором с pH 7 в количестве 1 литра, содержащем 0,3% дрожжевого экстракта, 0,3% Comsteer liqour и 0,2% крахмального сахара, засевают сухой культурой *Flavobacterium dehydrogenans* ATCC 13930 и при 30°C встряхивают два дня (175 об./мин).

В колбе Эрленмейера емкостью 500 мл 85 мл одинаковой питательной среды прививают с 10 мл выращенной культуры *Flavobacterium dehydrogenans* и при 30°C встряхивают в течение 7 ч (175 об./мин). Затем к культуре добавляют 5 мл стерильного раствора, 0,5 г 3 β ,21-диацетокси-17 α -метоксиметокси-5-прегнен-20-она в диметилформамиде и встряхивают при 30°C еще 65 ч (175 об./мин). После происшед-

шей ферментации культуру дважды экстрагируют 100 мл этиленхлорида, экстракт концентрируют в вакууме, остаток очищают с помощью хроматографии на окиси алюминия и получают 402 мг 21-гидрокси-17 α -метоксиметокси-4-прегнен-3,20-диола с точкой плавления $152-153^\circ\text{C}$.

Пример 2. а) 50 г 3 β 21-диацетокси-17 α -гидрокси-5-прегнен-20-она смешивают с 50 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты и 350 мл безводного метиленхлорида, охлаждают до 0°C и после добавления 10 г метилвинилового эфира перемешивают в течение 4 ч при 0°C . Затем добавляют триэтиламин, пока pH не достигнет 9, и концентрируют в вакууме, получают 58 г 3 β 21-диацетокси-17 α -(1'-метоксиэтокси)-5-прегнен-20-она в виде диастереомерной смеси с точкой плавления $80-118^\circ\text{C}$ (перекристаллизованная из метанола проба плавится при $132-134^\circ\text{C}$).

б) В условиях примера 1в раствор 600 мг 3 β 21-диацетокси-17 α -(1'-метоксиэтокси)-5-прегнен-20-она в виде диастереомерной смеси в 5 мл диметилформамида обрабатывают культурой *Flavobacterium dehydrogenans* ATCC 13930, перерабатывают и получают 394 мг 21-гидрокси-17 α -(1'-метоксиэтокси)-4-прегнен-3,20-диола в виде диастереомерной смеси с точкой плавления $166-178^\circ\text{C}$.

Пример 3. 10 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-4-прегнен-3,20-диола смешивают с 13 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты и 130 мл безводного метиленхлорида, охлаждают до 0°C и после добавления 2,3 г метилвинилового эфира перемешивают в течение 7 ч при 0°C . Реакционную смесь перерабатывают, как в примере 2а, и получают 11,6 г 21-ацетокси-17 α -(1'-метоксиэтокси)-4-прегнен-3,20-диола с точкой плавления $135-150^\circ\text{C}$.

Пример 4. 10 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-4-прегнен-3,20-диола при описанных в примере 3а условиях обрабатывают 2,5 г этилвинилового эфира, получают 12,5 г 21-ацетокси-17 α -(1'-этоксиэтокси)-4-прегнен-3,20-диола в виде масляной диастереомерной смеси.

Пример 5. 10 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-4-прегнен-3,20-диола при описанных в примере 3а условиях обрабатывают 4 г изобутилвинилового эфира, получают 13,5 г 21-ацетокси-17 α -(1'-изобутилоксиэтокси)-4-прегнен-3,20-диола в виде масляной диастереомерной смеси.

Пример 6. 1,95 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-4-прегнен-3,20-диола смешивают с 5 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты, 25 мл безводного метиленхлорида и 3,5 дигидропирана и перемешивают в течение

13 ч при комнатной температуре. Перерабатывают реакционную смесь, как описано в примере 3а, и получают 2 г 21-ацетокси-17 α -(2-тетрагидропиранилокси)-4-прегнен-3,20-диона в виде диастереомерной смеси с точкой плавления 185-200 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 7. 50 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-6 α -метил-4-прегнен-3,20-диона, при описанных в примере 3а условиях, обрабатывают 13,9 г метилвинилового эфира и получают 59 г 21-ацетокси-17 α -(1-метоксиэтоксид)-6 α -метил-4-прегнен-3,20-диона в виде аморфной массы.

П р и м е р 8. 2 г 21-ацетокси-17 α -гидрокси-16 β -метил-4-прегнен-3,20-диона смешивают с 5 мг безводной *n*-толуолсульфокислоты и 35 мл безводного метиленхлорида и охлаждают до 0 $^{\circ}$ С. Затем при перемешивании добавляют 0,5 г метилвинилового эфира, перемешивают в течение 5 ч при 0 $^{\circ}$ С и еще 12 ч при комнатной температуре, перерабатывают реакционную смесь, как описано в примере 3а, и получают 2,1 г 21-ацетокси-17 α -(1-метоксиэтоксид)-16 β -метил-4-прегнен-3,20-диона в виде масляной диастереомерной смеси.

П р и м е р 9. 50 г 17 α -гидрокси-4-прегнен-3,20-диона, при описанных в примере 3а условиях, обрабатывают 15 г метилвинилового эфира и получают 51,2 г 17 α -(1-метоксиэтоксид)-4-прегнен-3,20-диона с точкой плавления 115-152 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 10. а) 50 г 3 β 21-диацетокси-17 α -гидрокси-5-прегнен-20-она, при описанных в примере 1а условиях, в 150 мл метиленхлорида обрабатывают 380 г ацетата формальдегид-бисгликольнометилового эфира, 50 г полупятиокисью фосфора и 100 г кизельгура, получают 45,8 г 3 β 21-диацетокси-17 α -(2-метоксиэтоксид)-метокси)-5-прегнен-20-она с точкой плавления 160-161 $^{\circ}$ С.

б) При описанных в примере 1б условиях 0,5 г 3 β 21-диацетокси-17 α -(2-метоксиэтоксид)-метокси)-4-прегнен-20-она обрабатывают культурой *Flavobacterium dehydrogenans* ATCC 13930 и получают 390 мг 21-гидрокси-17 α -(2-метоксиэтоксид)-метокси)-4-прегнен-3,20-диона в виде стекловидной массы.

П р и м е р 11. 3 г 17 α -гидрокси-19-нор-4-прегнен-3,20-диона суспендируют в 75 мл формальдегиддиметилацетата, охлаждают в ледяной бане и порциями смешивают со смесью 7,5 г кизельгура и 4,5 г полупятиокиси фосфора. Через 3 ч смесь фильтруют и рН фильтрата с помощью триэтиламина доводят до 9. После отгонки растворителя в вакууме получают масло, которое хроматографируют на силикагеле со смесью толуол-этил-

ацетат, получают 1,48 г 17 α -метокси-метокси-19-нор-4-прегнен-3,20-диона, который после перекристаллизации из метанола плавится при 120 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 12. 5 г 17 α -окси-19-нор-4-прегнен-3,20-диона при условиях, описанных в примере 1а, подвергают реакцию обмена с формальдегидом и получают 17 α -этоксиметокси-19-нор-4-прегнен-3,20-дион с температурой плавления 69-71 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 13. 5 г 17 α -окси-19-нор-4-прегнен-3,20-диона при условиях, описанных в примере 1а, подвергают реакции обмена с формальдегиддипропилацетатом, обрабатывают и получают 17 α -пропоксиметокси-19-нор-4-прегнен-3,20-дион с температурой плавления 97-99 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 14. 50 г 21-этоксид-17 α -окси-4-прегнен-3,20-диона суспендируют с 600 мл формальдегиддиэтилацетата и 600 мл метиленхлорида и охлаждают до температуры минус 30 $^{\circ}$ С - минус 40 $^{\circ}$ С. При перемешивании вносят смесь 75 г пятиокиси фосфора и 150 г кизельгура, затем перемешивают 30 ч при минус 30 $^{\circ}$ С. Раствор фильтруют и нейтрализуют триэтиламином. После отгонки растворителя повторно перегоняют с метанолом и остаток перекристаллизовывают из метанола, получают 35,9 г 21-ацетокси-17 α -этоксиметокси-4-прегнен-3,20-диона, который после повторной перекристаллизации имеет температуру плавления 137-139 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 15. 25 г 21-ацетокси-17 α -окси-4-прегнен-3,20-диона суспендируют с 200 мл формальдегиддипропилацетата и 320 мл метиленхлорида, затем охлаждают до минус 20 $^{\circ}$ С. При перемешивании вносят смесь 49,3 г пятиокиси фосфора и 97 г кизельгура, после чего перемешивают 22 ч при минус 20 $^{\circ}$ С. Раствор фильтруют и нейтрализуют триэтиламином. Метиленхлорид отгоняют в вакууме и фазу, содержащую формальдегиддипропилацетат, сливают от выделившегося масла. После отгонки дополнительного количества растворителя в вакууме получают 19 г кристаллического 21-ацетокси-17 α -пропоксиметокси-4-прегнен-3,20-диона с температурой плавления 145-147 $^{\circ}$ С.

П р и м е р 16. 50 г 21-ацетокси-17 α -окси-4-прегнен-3,20-диона суспендируют с 500 мл формальдегиддибутилацетата и 500 мл метиленхлорида, затем охлаждают до минус 35 $^{\circ}$ С. При перемешивании вносят смесь 74 г пятиокиси фосфора и 150 г кизельгура, после чего перемешивают 30 ч при минус 35 $^{\circ}$ С. Раствор фильтруют и нейтрализуют триэтиламином. Метиленхлорид отгоняют в вакууме и фазу, содержащую формальдегиддибутилацетат, сливают от

выделившегося масла. После отгонки дополнительного количества растворителя в вакууме получают 38,7 г кристаллического 21-ацетокси-17 α -бутиксиметокси-4-прегнен-3,20-диона с температурой плавления 123,5-124,5 $^{\circ}$ C.

Пример 17. 10,6 г 21-ацетокси-6 α -фтор-17 α -окси-4-прегнен-3,20-диона растворяют в 265 мл метилхлорида и 47,7 мл формальдегиддиметилацетала, добавляют порциями смесь 7,95 г пятиокси фосфора и 15 г кизельгура и перемешивают смесь 90 мин в атмосфере азота при комнатной температуре. Раствор фильтруют и смешивают с 2,1 мл триэтиламина. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из метанола, получают 7,6 г 21-ацетокси-6 α -фтор-17 α -метоксиметокси-4-прегнен-3,20-диона с температурой плавления 161-167 $^{\circ}$ C.

Пример 18. а) 43 г 3 β ,21-диацетокси-17 α -окси-16 β -метил-5-прегнен-20-она растворяют в 800 мл формальдегиддиметилацетала и охлаждают до минус 15 $^{\circ}$ C. Вносят отдельными порциями смесь 43 г пятиокси фосфора и 86 г кизельгура и перемешивают смесь 15 ч при температуре около минус 15 $^{\circ}$ C. Раствор фильтруют, нейтрализуют триэтиламином и растворитель отгоняют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из метанола и получают 31,5 г 3 β ,21-диацетокси-17 α -метоксиметокси-16 β -метил-5-прегнен-20-она с температурой плавления 117-118 $^{\circ}$ C.

б) *Flavobacterium dehydrogenans* ATCC 13930 выращивают, как указано в примере 16 и ферментируют. Через 6 ч добавляют к культуре 4 мл стерильного раствора 0,2 г 3 β ,21-диацетокси-17 α -метоксиметокси-16 β -метил-5-прегнен-20-она в диметилформамиде и встряхивают дополнительно 65 ч.

После последующей ферментации культуру обрабатывают, как описано в примере 16, и получают 163 мг 21-окси-17 α -метокси-метокси-16 β -метил-4-прегнен-3,20-диона с температурой плавления 126/128-129 $^{\circ}$ C.

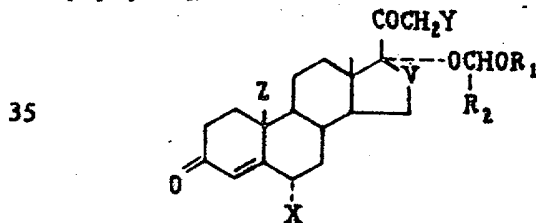
Пример 19. 29,1 г 21-ацетокси-6-хлор-17 α -окси-4,6-прегнадиен-3,20-диона растворяют в 730 мл метилхлорида и 131 мл формальдегиддиметилацетала. Добавляют порциями смесь 22,12 г пятиокси фосфора и 44 г кизельгура и смесь перемешивают 2,5 ч в атмосфере азота при комнатной температуре. Раствор фильтруют и смешивают с 5,8 мл триэтиламина. Растворитель отгоняют и остаток перекристаллизовывают из метанола при добавлении активированного угля и 1%-ного триэтиламина, получают 15,6 г 21-ацетокси-6-хлор-17 α -меток-

симетокси-4,6-прегнадиен-3,20-диона с температурой плавления 183-186 $^{\circ}$ C.

Пример 20. а) 38,85 г 21-ацетокси-17 α -окси-4-прегнен-3,20-диона смешивают с 235 г формальдегиддиизопропилацетала и 500 мл метилхлорида и охлаждают до минус 20 $^{\circ}$ C. При перемешивании вносят смесь 75 г пятиокси фосфора и 150 г кизельгура и перемешивают 20 ч при минус 20 $^{\circ}$ C. Смесь фильтруют, промывают метилхлоридом и значение pH доводят до 9 путем добавления триэтиламина. Растворитель отгоняют в вакууме и остаток переносят в метилхлорид. Раствор промывают насыщенным раствором хлористого натрия, высушивают сульфатом натрия, обрабатывают активированным углем, отсасывают через кизельгур и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на кизельгуре смесью толуола с этилацетатом, получают 35,8 г 21-ацетокси-17 α -изопропоксиметокси-4-прегнен-3,20-диона, который после кристаллизации с пентаном имеет температуру плавления 111-117 $^{\circ}$ C.

Формула изобретения

Способ получения стероидов общей формулы I



где пунктирная линия означает возможную двойную связь;

X - водород, фтор или метил;

Y - водород или низшая алканоилокси-группа,

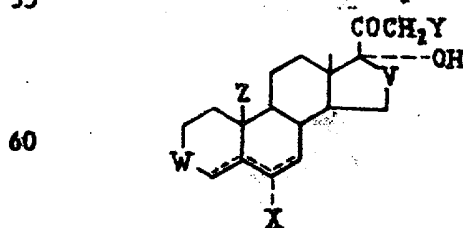
Z - водород или метил,

V - метилен или этилиден;

R₁ - низший алкил или перерываемая кислородом алкильная группа;

R₂ - водород или низший алкил, или R₁ и R₂ - вместе - три- или тетраметиленовая группа;

если Y - алканоилокси-группа, отличающийся тем, что стероид общей формулы II



где V, X, Y, Z имеют вышеуказанные значения,

W - карбонильная группа, если двойная связь находится в положении 4, 5 и необязательно 7, 8, или W -

группа формулы $R_3O-C(=O)-H$, где R_3 - низшая алканоилоксигруппа, если двойная связь находится в положении 5, 7, подвергаются взаимодействию с ацеталем общей формулы $III R_2CH(OR_1)_2$, где R_1 и R_2 имеют вышеуказанные значения, или виниловым эфиром общей формулы $IV R_4CH=CHOR_1$, где R_1 имеет вышеуказанное значение, а R_4 - водо-

род или низший алкил или вместе с R_1 - этилен или триметилен, если Y - алканоилоксигруппа, и в полученном соединении в случае необходимости окисляют 3 β -алканоилоксигруппу с одновременной изомеризацией Δ^5 -двойной связи с последующим выделением целевого продукта.

Источники информации,

10 приняты во внимание при экспертизе
1. Физер Л., Физер М. Стероиды. М., 1974, с. 322-323.

Редактор Е. Лушникова Составитель Т. Левашова
Техред Т. Маточка Корректор С. Шекмар

Заказ 7596/32 Тираж 397 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раульская наб., д. 4/5

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