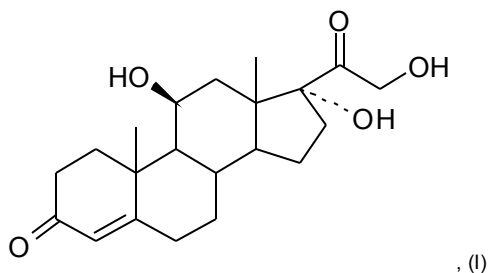
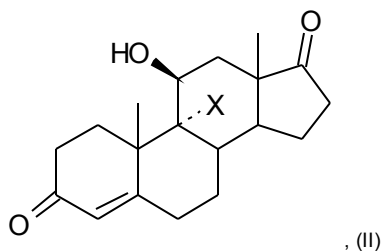


Данное изобретение касается способа получения гидрокортизонов, а также новых промежуточных соединений, используемых в этом способе.

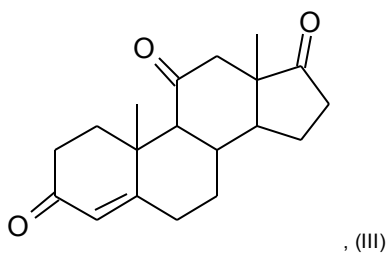
Более конкретно, изобретение относится к способу получения гидрокортизона формулы:



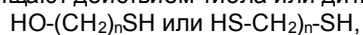
зключающемуся в том, что либо галогенгидрин формулы (II):



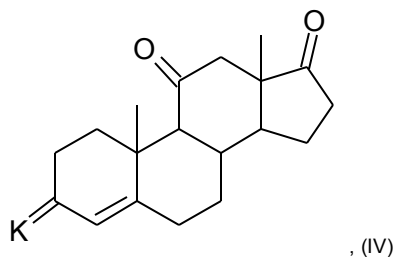
где X - атом хлора, брома или йода, подвергают реакции перегруппировки в присутствии высшего спирта или многоатомного спирта для получения, после обработки кислотой, продукта формулы (III):



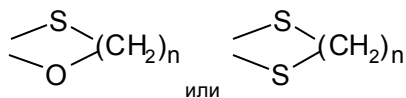
3-оксогруппу которого селективно защищают действием тиола или дитиола формулы:



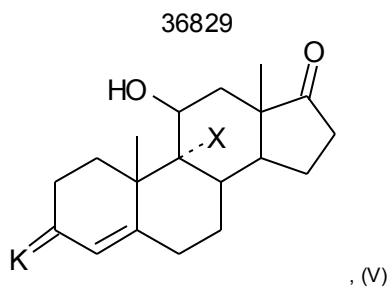
где n равно 2 или 3, для получения соединения общей формулы (IV):



где K - группировка, защищающая 3-оксогруппу, формулы:



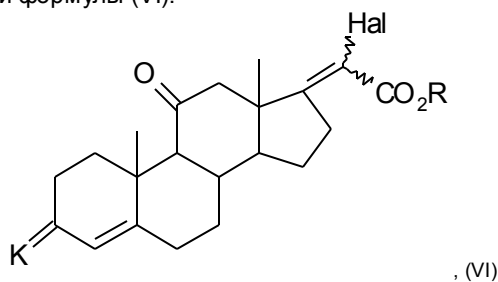
где n имеет определенное выше значение либо вышеуказанное соединение формулы (II) обрабатывают агентом для защиты 3-оксогруппы, соответствующим для значения K реагентом, для получения соединения формулы (V):



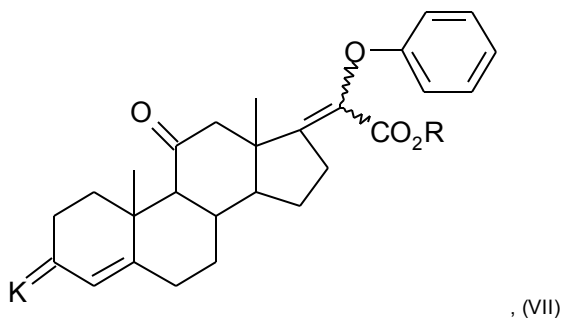
где X и K имеют вышеуказанные значения, которое далее подвергают реакции перегруппировки в присутствии высшего спирта или многоатомного спирта для получения, после обработки кислотой, соединения формулы (IV), а затем полученное по любой из выше перечисленных методик соединение формулы (IV), обрабатывают тригалоацетатом формулы



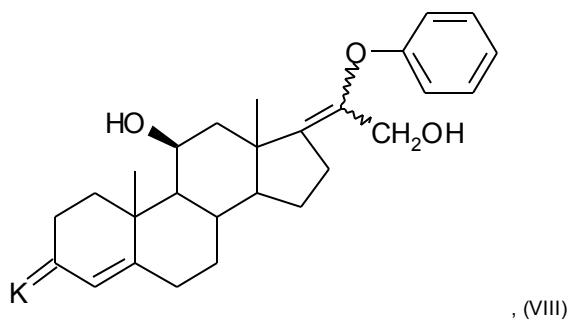
где Hal - атом хлора -или брома, и R - C₁C₆ алкил, ариалкил-C₇-C₁₅ в присутствии цинка и кислоты Льюиса, для получения соединения общей формулы (VI):



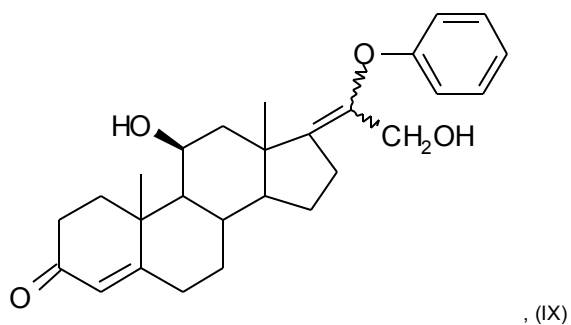
где K, Hal и R имеют вышеуказанные значения, которое в щелочной среде обрабатывают фенолом для получения соединения общей формулы (VII):



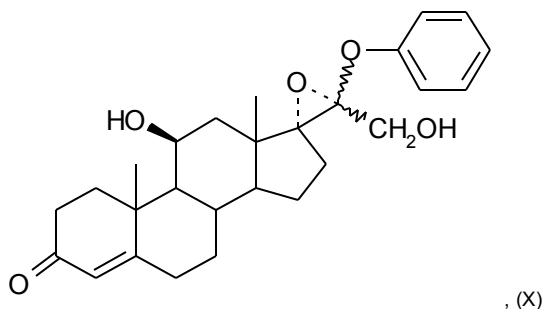
где K и R имеют вышеуказанные значения, которое затем подвергают действию восстановителя для получения соединения формулы (VIII):



где K имеет вышеуказанное значение, 3-оксо-группу которого освобождают от блокировки для получения соединения формулы (IX):



которое обрабатывают эпоксидирующим агентом для получения соединения формулы (X):



и которое подвергают гидролизу в кислой среде.

Если R - радикал алкил, то предпочтительно это метил, этил, пропил, изопропил, бутил, вторичный бутил, третбутил, пентил или гексил.

Если R - радикал аралкил, то предпочтительно это бензил или фенетил.

В частности, изобретение относится к способу, описанному выше, при котором используют соединение формулы (II), где X - атом брома.

Реакция перегруппировки галогенидрина предпочтительно ведется в присутствии, например, глицерина или диола, в частности, пропиленгликоля или, предпочтительно, этиленгликоля, используемого в избытке при нагревании при температуре ниже 100°C. Предпочитают работать в присутствии растворителя, предпочтительно, с точкой кипения ниже 100°C, кипячении с обратным холодильником. Соразтворителем является инертный растворитель в условиях реакции, например, этиловый эфир уксусной кислоты.

Обработка кислотой ведется водной кислотой, например, соляной кислотой, серной кислотой или бромисто-водородной кислотой.

Защита функции 3-оксоо ведется действием дитиола в кислой среде, в частности, этанолдитиолом, в присутствии концентрированной соляной кислоты или бромисто-водородной кислоты в каталитическом количестве, или она в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлористый цинк, тетрагидрид титана и трифторид брома, предпочтительно, в виде эфирной вытяжки.

В частности способ, описанный выше, включает защиту 3-оксогруппы, а затем перегруппировку галогенидрина, осуществляемые без выделения промежуточного продукта формулы (V).

Перегруппировка галогенидрина облегчается промежуточной защитой оксогруппы в положении 3 или 3 и 17, что обеспечивает протекание реакции в очень мягких условиях.

Можно отметить, что следствием защиты может быть появление неустойчивости связи углерод-галоген в положении 9, что облегчает перегруппировку.

Используемой кислотой Льюиса в реакции взаимодействия соединения формулы (IV) с тригалоидацетатом является, например, хлористый цинк, хлористый алюминий, хлористый диэтилалюминий или, предпочтительно, тетрагидрид титана.

В частности, используют тригалоидацетат алкила и особенно трихлорацетат метила и этила.

Работают предпочтительно в среде циклического эфира, такого как тетрагидрофуран или диоксан.

Взаимодействие фенола с соединением формулы (VI) осуществляется в присутствии гидроокиси или щелочного или щелочноземельного карбоната, в частности, натрия, калия, бария или кальция, гидроксида, алкоголята или амида щелочного металла, в частности, натрия, калия или лития или же алкиллития, в частности, бутиллития.

Работают в среде органического растворителя, например, кетона, такого как ацетон или метилэтилкетон, и при необходимости в смеси с галогенированным растворителем, таким как хлористый метилен, или с эфиром, таким как диоксан или тетрагидрофуран.

Восстановителем может быть, в частности, гидрид, предпочтительно алюминия, например, алю-могидрид лития, гидрид диэтил натрия алюминия, гидрид диизобутил алюминия или дигидробис /2-метоксиэтокси/ алюмината натрия. Действуют, например, в толуоле или тетрагидрофуране.

В частности, восстановителем может быть щелочной борогидрид, например, борогидрид натрия, при необходимости катализированный солью лития, или борогидрид лития.

Снятие защиты с 3-оксогруппы ведется действием йода в присутствии основания, например, щелочного бикарбоната, или действием йода в каталитическом количестве в присутствии окислителя, в частности, перекиси водорода, действием метилиодида, глиоксиловой кислоты, или солями металлов, такими как соли

ртути или кадмия. Обычно можно действовать в растворителе, таком как низший алканол, например, метанол или этанол, в смеси с галогенированным растворителем, например, с хлористым метилом в присутствии воды.

Эпоксидирующим агентом может быть перкислота, такая как метахлорпербензойная кислота, надфталевая кислота, первольфрамовая кислота или перекись водорода, одна или в присутствии гексахлор- или гексафторацетона.

Эпоксидирующим агентом может быть гидроперекись, такая как гидроперекись третбутила, используемая в присутствии ацетилацетоната ванадия или других металлов, таких как молибден, в каталитическом количестве.

Можно действовать в среде органического растворителя, такого как хлористый метилен, тетрахлорметан, хлороформ, метанол, тетрагидрофуран, диоксан, толуол или этиловый эфир уксусной кислоты, при необходимости в присутствии воды. Можно также действовать в буферной среде, например, в среде вторичного фосфата натрия или смеси третичного фосфата натрия - фосфорной кислоты.

Гидролиз эпоксидированного в положении 17, 20 соединения производится действием водной кислоты, причем кислотой является минеральная кислота, такая как соляная кислота, серная кислота или азотная кислота. Можно также действовать в буферной среде, такой, как она описана выше.

Синтез гидрокортизона согласно изобретению имеет ряд преимуществ, перечисленных ниже:

- перегруппировка соединения 11-ОН в соединение 11-кето через промежуточное соединение галогенгидрина производится в более мягких условиях, чем те, которые описаны в европейском патенте 30368, что одновременно создает преимущество в части выхода реакции, так как образование побочных продуктов или деградации ограничены, и также в части производительности способа, так как синтез протекает более экономично;

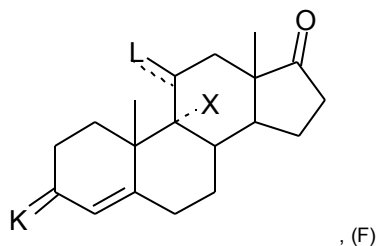
- защита группы в положении 3 очень селективна, по сравнению с известными блокирующими агентами, как эфиры енолей и кетали, которые приводят к смесям продуктов, блокированных в положениях 3 и 3, 17;

- защита в положении 3 согласно изобретению, кроме того, очень устойчива в реакционных условиях, которые могут быть кислыми или щелочными, и ее снятие во время синтеза, в частности, действием йода в щелочной среде или йода в каталитическом количестве, в мягкой окислительной среде очень легко;

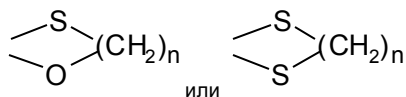
- получение гидрокортизона возможно без стадии гидроксирования в положении 11, что невозможно, в частности, при известных синтезах, в которых используют андростендион в качестве исходного соединения. Эта возможность увеличивает общий выход способа.

Изобретение относится также к промежуточным соединениям, необходимым для осуществления описанного выше способа.

Так, объектом изобретения являются промежуточные соединения формулы (F):

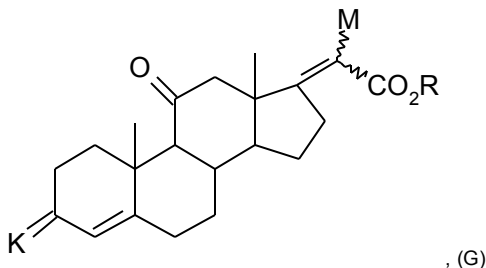


где К - группировка, защищающая 3-оксогруппу формулы:

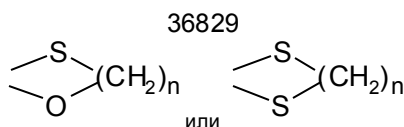


где n равно 2 или 3, предпочтительно 2, и либо L-оксогруппа, причем пунктирная линия в положении 11 означает связь и X - атом водорода, либо L - гидроксигруппа в положении β, причем пунктирная линия в положении 11 не является связью и X - атом хлора, брома или йода и, в частности, атом брома.

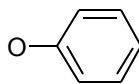
Объектом изобретения являются промежуточные соединения формулы (G):



где К - группировка, защищающая 3-оксогруппу формулы:

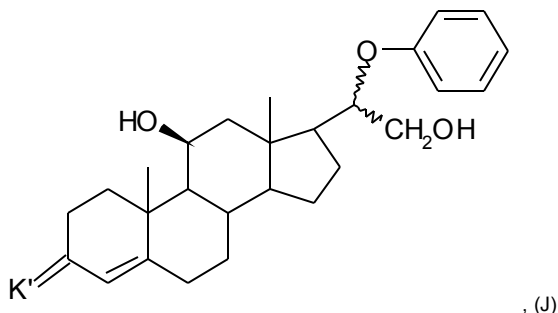


где n равно 2 или 3 и, в частности, равно 2 и M - атом хлора или брома и, в частности, атом хлора либо группа

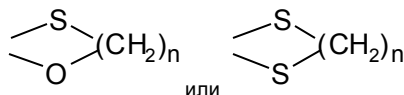


и R-C₁-C₆алкил или арилалкил C₇-C₁₅ и, в частности, метил или этил.

Объектом изобретения являются промежуточные соединения формулы (J) :



где K' - атом кислорода или группировка, защищающая 3-оксогруппу формулы:



где n равно 2 или 3, причем пунктирная линия в положении 17 - означает связь, либо K' - атом кислорода, пунктирная линия в положении 17 - эпоксифункция.

Соединения формулы (II), в частности, описаны в патенте США 3.072.684.

Следующий пример иллюстрирует изобретение, но не ограничивает его.

Пример: Гидрокортизон.

Стадия А: Циклический 3-[(1,2-этандиол) меркаптол]-андрост-4-ен-3,11,17-триона.

а) Андрост-4-ен-3,11,17-трион.

В атмосфере инертного газа и при комнатной температуре смешивали 1,05 г 9альфа-бром-11бета-гидрокси-андрост-4-ен-3,17-диона, 7,5 см³ этилового эфира уксусной кислоты и 2,5 см³ этиленгликоля, кипятят с обратным холодильником при перемешивании 10 часов, охлаждают, а затем прибавляют 10 см³ 2н. соляной кислоты и 10 см³ воды, перемешивают 20 часов, а затем удаляют этиловый эфир уксусной кислоты под уменьшенным давлением. После обработки хлористым натрием охлаждают до температуры около 0°C, отсасывают кристаллы, промывают их водой и сушат. Поглощают их метиленхлоридом, прибавляют этиловый эфир уксусной кислоты, отгоняют метиленхлорид, охлаждают раствор в ледяной бане и отсасывают кристаллы, а затем сушат их. Получают 0,52 г целевого продукта. Т. пл.=221°C. Экстрагируют водный слой метиленхлоридом и хроматографируют на двуокиси кремния сырой продукт, элюируя смесью метиленхлорид-этиловый эфир уксусной кислоты (95-5), и после кристаллизации в этиловом эфире уксусной кислоты получают 0,097 г целевого продукта. Т. пл.=220°C.

б) Циклический 3-[(1,2-этандиол) меркаптол]-андрост-4-ен-3,11,17-триона.

В инертном газе при комнатной температуре перемешивают 100 см³ метанола, 5 г продукта, полученного на предыдущей стадии, 1,8 см³ этандиола и 2,5 см³ эфирной вытяжки трифторида бора. Перемешивают 1 час 30 мин. и отгоняют метанол, поглощают метиленхлоридом, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и сушат, а затем доводят досуха. Полученный продукт кристаллизуют в гексане и получают 5,99 г целевого продукта. Т. пл.=+160°C.

ЯМР спектр (CDCl₃ 90 Мгц чнм).

18-CH₃: 0,85; 19-CH₃: 1,27; тиокеталь: 3,17 до 3,47; H₄: 5,6.

ИК спектр (CHCl₃).

Отсутствие дельта4 3-она; поглощение при 1645 см⁻¹ (C=C), 1709 см⁻¹ (C=O в 11), 1740 см⁻¹ (C=O в 17).

Стадия А: Циклический 3-[(1,2-этандиол) меркаптол]-андрост-4-ен-3,11,17-триона.

В инертном газе смешивают 4 г 9альфа-бром-11бета-гидрокси андрост-4-ен-3,20-диона, 40 см³ этилового эфира уксусной кислоты, а затем при комнатной температуре прибавляют 0,9 см³ этан диола. Потом медленно прибавляют 0,09 см³ соляной кислоты в 22°C, затем выдерживают при перемешивании 6 часов. Прибавляют 9,3 см³ этиленгликоля, кипятят с обратным холодильником 20 часов, а затем охлаждают до 20°C и реакционную смесь выливают в смесь 40 см³ 2 н. соляной кислоты и 40 см³ воды. Перемешивают 16 часов, а затем удаляют этиловый эфир уксусной кислоты под уменьшенным давлением (20 мм/Hg) при температуре максимум 35°C. Затем охлаждают суспензию до 0+5°C, перемешивают 1 час и отсасывают кристаллы.

Промывают их водой, а затем сушат и хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью гексан-диоксан (9-1). Получают 3,2 г целевого продукта.

ЯМР спектр (CDCl_3 300 Мгц чнм).

18-CH_3 : 0,84 (S); 19-CH_3 : 1,26 (S); тиокеталь: 3,15 до 3,4 H_4 : 5,57; скелетная формула: 1,1 до 2,61 (м).

ИК спектр (CHCl_3).

Поглощения при $1741\text{--}1709\text{ см}^{-1}$ (кетоны); 1641 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Стадия Б: Метилловый эфир 20-хлор-3,3-[1,2-этандиил-бис-(тио)]-11-оксо-прегна-4,17 (20) диен-21-оной кислоты.

В инертной атмосфере смешивают 100 см^3 тетрагидрофурана и 12,55 г порошка цинка. Медленно прибавляют при $-10\text{--}15^\circ\text{C}$, $7,9\text{ см}^3$ тетрахлорида титана, а затем смесь 100 см^3 тетрагидрофурана, $8,6\text{ см}^3$ метилловый эфир трихлоруксусной кислоты и 18 г продукта, полученного, как это описано в стадии А или А'. Дают температуре подняться, а затем перемешивают при комнатной температуре 1 час 30 мин. Прибавляют при $+10\text{--}15^\circ\text{C}$, 100 см^3 смеси вода-пиридин (4-1), перемешивают смесь 1 час, давая температуре подняться, а затем прибавляют 100 см^3 смеси вода-концентрированная соляная кислота (6-4). Перемешивают 15 минут, экстрагируют метилхлоридом, промывают водой органический слой, сушат его и отгоняют растворитель. Кристаллы растворяют в метилхлориде, прибавляют изопропиловый эфир, отгоняют метилхлорид, охлаждают и отсасывают кристаллы. Маточные растворы хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью циклогексан-этиловый эфир уксусной кислоты (8-2). Получают 21,8 г. целевого продукта. Т. пл. $\approx 175^\circ\text{C}$.

ИК спектр (CHCl_3).

Поглощения при 1715 см^{-1} и 1730 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) макс. 1705 см^{-1} 1643 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ дельта4) и 1610 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

ЯМР спектр (CDCl_3 90 Мгц чнм).

Смесь изомеров 20 Cl.

18-CH_3 : 1,02-0,98; 19-CH_3 : 1,25; тиокеталь: 3,33; CH_3 -сложный эфир: 3,83-3,82; H_4 : 5,58.

Стадия В: Метилловый эфир 20-фенокси-3,3-[1,2-этандиил-бис-(тио)]-11-оксо-прегна-4,17(20) диен-21-оной кислоты.

В инертной атмосфере нагревают с обратным холодильником смесь 18 г фенола, 150 см^3 бутанона, 30 г продукта, полученного по способу, описанному на стадии Б, и 17,7 г карбоната калия. После 16 часов смесь выливают в смесь 100 см^3 воды, 90 г льда и 10 см^3 10 н. раствора едкого натра. Экстрагируют метилхлоридом, промывают водой органический слой и концентрируют его. Поглощают остаток метанолом, оставляют для медленного остывания и отсасывают кристаллы, а затем сушат их. В два приема получают 27,4 г целевого продукта. Т. пл. $\approx 208\text{--}210^\circ\text{C}$.

ИК спектр (CHCl_3).

Поглощение при $1592\text{--}1491\text{ см}^{-1}$ (ароматическое соединение типа $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-}$); $1714\text{--}1705\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$); 1646 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

ЯМР спектр (CDCl_3 90 Мгц чнм).

18-CH_3 : 0,9; 19-CH_3 : 1,21; тиокеталь: 3,33; CH_3 сложный эфир: 3,63; H_4 : 5,58; C_6H_5 : 6,81 до 7,39. Смесь изомеров 20-0- C_6H_5

Стадия Г: Циклический (11 бета)-3,3-[(1,2-этандиил)меркаптол]20-фенокси-11,21-дигидрок-си-прегна-4,17(20)-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 20 г полученного на стадии В продукта и 200 см^3 толуола, охлаждают до -25°C и медленно вводят $110\text{--}120\text{ см}^3$ 20%-го раствора алюмогидрида диизобутила в толуоле. Дают температуре подняться до $+10^\circ\text{C}$, перемешивают 1 час, а затем заново охлаждают до 15°C . Медленно прибавляют 10 см^3 метанола, дают температуре подняться до 0°C и медленно прибавляют 200 см^3 2 н. раствора соляной кислоты. Декантируют, промывают водой органический слой, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью толуол-этиловый эфир уксусной кислоты (9-1). Получают 17,4 г целевого продукта.

ИК спектр (CHCl_3).

Поглощение при $1490\text{--}1596\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-C}$); 1644 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$ дельта) и 1682 см^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); 3612 см^{-1} (ОН свободный).

ЯМР спектр (CDCl_3 - $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ / 90 Мгц чнм).

18-CH_3 : 1,17; 19-CH_3 : 1,29; тиокеталь: 3,33; CH_2OH : 4,15; H_{11} : 4,32; H_4 : 5,45

Стадия Д: (11бета)-11,21-дигидроксид-20-фено-кси-прегна-4,17 (20)диен-3-он.

5 г полученного выше продукта растворяют в 10 см^3 хлористого метилена и 30 см^3 метанола, прибавляют $2,5\text{ см}^3$ опресненной воды, а затем 0,3 г йода. Получают рН=1,5 и в 15 минут вводят $1,4\text{ см}^3$ 50%-ой перекиси водорода.

Среду окисления нейтрализуют прибавкой 2 г тиосульфата натрия. Затем прибавляют 5 г кларцеля, фильтруют и концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Сухой экстракт растворяют в метилхлориде, промывают его раствором 1 г тиосульфата натрия в 25 см^3 воды, декантируют, сушат и концентрируют досуха под уменьшенным давлением и получают 4,8 г сырого целевого продукта.

1,8 г этого продукта очищают хроматографией на двуокиси кремния (элюант: метилхлорид-изопропанол-97,5-2,5) и получают 1,7 г целевого продукта. Т. пл. $\approx 188^\circ\text{C}$.

ИК спектр (CHCl_3).

Поглощения при 3613 см^{-1} (ОН); 1662 , 1617 и 868 см^{-1} (дельта4-Зоксо); $1597\text{--}1491\text{ см}^{-1}$ ($\text{-O-C}_6\text{H}_5$).

ЯМР спектр (CDCl_3 - $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ - 90 Мгц чнм).

18-CH_3 : 1,17; 19-CH_3 : 1,42; H_{11} : 4,27; H_4 : 5,67; CH_2OH : 4,11, C_6H_5 : 6,87 до 7,37

Стадия Е: (11бета) 11,21-дигидроксид-17,20-эпокси-20-феноксид-прегна-4-ен-3-он

В инертном газе смешивают 1,0 г полученного в стадии Д продукта, 10 см^3 этилового эфира уксусной кислоты и 5 см^3 воды. Прибавляют 0,5 г вторичного фосфата натрия, 0,65 г нафталевой кислоты и $0,75\text{ см}^3$ 50%-ной перекиси водорода, перемешивают 3 часа 15 минут, прибавляют 0,15 г вторичного фосфата натрия и 0,20 г нафталевой кислоты и перемешивают 1 час 15 мин. Затем прибавляют 20 см^3 этилового эфира

уксусной кислоты и 9 см³ 1 н. раствора едкого натра, перемешивают 5 минут, декантируют, промывают органический слой водой и водой, содержащей бисульфит натрия и 1 н. раствор серной кислоты, сушат и упаривают досуха. Получают 1,05 г сырого целевого продукта (который неустойчив), используемый в данном виде на следующей стадии.

R_f: 0,28 /двуокись-кремния -CH₂Cl₂/ диоксан -90/10/.

ИК спектр (CHCl₃).

Поглощение при 3613 см⁻¹ (ОН); 1662 и 1616 см⁻¹ (дельта-4-3он); 1600, 1590 и 1494 см⁻¹ (ароматическое соединение).

ЯМР спектр (CDCl₃ 300 МГц чнм).

18-CH₃: 1,29 (S); 19-CH₃: 1,43 (S); -C-CH₂-O-; 3,49 (dd) и 4,20 (dd); H₁₁ eq: 4,32; H₄: 5,68; H от ОС₆H₅: пара 7,06 (т), орто 7,13 (d) и мета 7,29 (т).

Стадия Ж: Гидрокортизон.

В инертном газе смешивают 5 см³ метанола, 3 см³ воды и 0,08 см³ 1 н. раствора серной кислоты (рН 2). При комнатной температуре прибавляют 0,525 г полученного на стадии Е продукта и перемешивают 16 часов. Нейтрализуют прибавлением бикарбоната натрия и экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой сушат и упаривают досуха. Остаток поглощают метиленхлоридом, содержащим 5% метанола, в горячем виде, а затем концентрируют до начала кристаллизации. Дают остынуть, отсасывают кристаллы и сушат их. Концентрируют маточные растворы и остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью метиленхлорид-метанол (95-5). Получают в целом 0,318 г целевого гидрокортизона. Т. пл.=224°C. Альфа_D²⁰=+164°+2,5° (K=1% этанол).

ИК спектр (вазелиновое масло).

Поглощение при 3430 см⁻¹ (ОН), 1710 см⁻¹ (C=O), 1642, 1630 и 1610 см⁻¹ (дельта 4 3-он).