

(19) **KG** (11) **84** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07J 1/00**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1447289

(21) 3378150/SU

(22) 08.01.1982

(31) 8100272

(32) 09.01.1981

(33) FR

(46) 01.07.1995, Бюл. №3, 1996

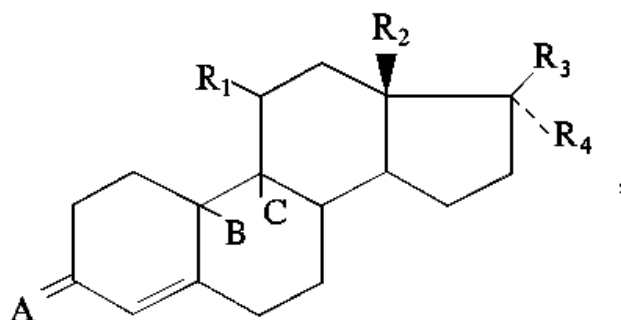
(71)(73) Руссель-Юклаф, FR

(72) Жан Жорж Тетш, Жермен Костерусс, Даниель Филибер, Роже Дераедт, FR

(56) Патент Франции № 2423486, кл. C07D 301/12, 1977

(54) Способ получения производных стероидов

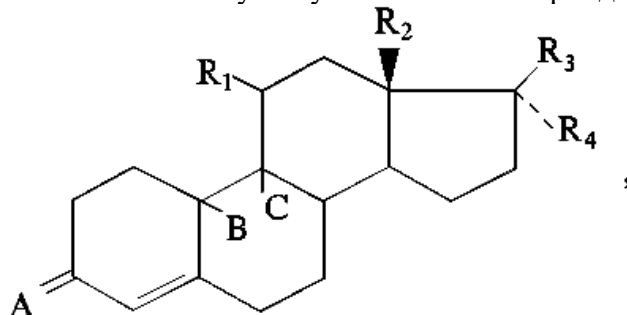
(57) Изобретение касается производных стероидов, в частности соединений общей формулы



где R_1 - $-C_1-C_4$ -алкилдигидроиндолил, пиридинил, фенил, замещенный ди- C_1-C_4 -алкиламиногруппой или ди- C_1-C_4 -алкиламино- C_1-C_4 -алкильной группой (в которых азот может быть окислен), пирролидинилом, ди- C_1-C_4 -алкиламино- C_1-C_4 -алкилтио-, ди- C_1-C_4 -алкиламино- C_1-C_4 -алкилокси- или триметилсилильной группой; R_2 - CH_3 , C_2H_5 ; R_3 - OH , CH_3O , этинил, карбонил, $-C-NOH$; R_4 - H ; C_2-C_4 -алкенил, C_3-C_6 -алкадиен, C_2-C_6 -алкинил (может быть замещен галогеном, C_6H_5 , $(CH_3)_3Si$, низшим алкенилом); В и С образуют двойную связь или эпоксидную группу, которые обладают фармакологически ценными свойствами. Цель изобретения - создание новых веществ с нехарактерной для данного класса активностью. Синтез ведут из соответствующего кетала (А - кетальная группа, которая может быть циклической или нециклической), который дегидратируют

катионообменной сульфосмолы или HCl. Полученный продукт при необходимости обрабатывают гидроксиламином или, если R₁-ди-C₁-C₄-алкиламино-C₁-C₄-алкилфенил, окисляют, например, мета-хлорнадбензойной кислотой с получением целевого соединения, содержащего группу, окисленную по азоту, и 9, 10-эпоксигруппу. Новые вещества проявляют ярко выраженный аффинитет к глюкокортикоидному и прогестогенному рецепторам, без проявления активности на минералокортикоидном и эстрогенном рецепторах при токсичности ЛД₅₀ 100 мг/кг. 3 табл.

Изобретение относится к способу получения новых стероидов общей формулы



где R₁ - фенил, замещенный ди-(C₁-C₄)-алкиламиногруппой, возможно окисленной по азоту, ди - (C₁-C₄)-алкиламино-(C₁-C₄)-алкилгруппой, возможно окисленной по азоту, пирролидинильной группой, ди-(C₁-C₄)-алкиламино-(C₁-C₄)-алкилтиогруппой, ди-(C₁-C₄)-алкиламино-(C₁-C₄)-алкилоксигруппой, триметилсилильной группой, или R₁-N-(C₁-C₄)-алкилдигидроиндолил;

R₂ - метил, этил;

R₃ - гидроксигруппа, метоксигруппа, этинил, группа C = A- $\Rightarrow$ C = O или =C NOH-группа;

R₄ - водород, C₂-C₄-алкенил, C₃-C₆-алкадиен, C₂-C₆-алкинил, в некоторых случаях замещенный галогеном, фенильной группой, триметилсилильной группой, или низшей алкенильной группой.

В и С вместе образуют двойную связь или эпоксидную группу, обладающую ценными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - получение новых стероидных соединений, обладающих антипрогестомиметической и антиглюкокортикоидной активностью, что является неожиданным для соединений аналогичной структуры.

Пример 1. 17 β-Гидрокси-17α-(проп-1-инил) -11β-(4-пиридил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 11β-(4-Пиридил)-3,3--[1, 2-этандиил-бис-(окси)-17α-(проп-1-инил)-эстра-9-ен-5 α, 17β-диол.

При 20°C к раствору, содержащему 6.16 г комплекса диметилсульфида и монобромид меди в 40 см³ тетрагидрофурана, прибавляют 100 см³ раствора бромида 4-хлорпиридинилмагния в тетрагидрофуране (раствор 0.5-0.6 М, полученный, исходя из 15 г 4-хлорпиридина и 6 г магния). Перемешивают 20 мин при комнатной температуре в инертной атмосфере и прибавляют в течение 10 мин раствор, содержащий 3.7 г 3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-5α, 10α-эпокси-17α-(проп-1-инил) -эстра-9 (11)-ен-17β-ола. Перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и выливают в смесь холодной воды и хлорида аммония. Реакционную смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре и выливают в смесь холодной воды и хлорида аммония. Реакционную смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре и экстрагируют эфиром. Промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат и концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Получают 6 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (1:1), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Выделяют 3.15 г продукта, который сушат в вакууме в 0.1 мм ртуты при 60°C. Таким образом, получают целевой продукт. [α]_D = -52±1.5° (κ=1 % CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-17α-(проп-1-инил)-11β-(4-пиридил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

В течение 3 ч при комнатной температуре и в инертной атмосфере перемешивают раствор, содержащий 2.9 г полученного в стадии А продукта, 14 см³ метанола и 7 см³ 2 н. соляной кислоты. Затем прибавляют раствор, содержащий 200 см³ эфира и 90 см³ насыщенного раствора бикарбоната натрия. Перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, декантируют и экстрагируют эфиром. Промывают экстракты насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем сушат и концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Получают 2.3 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (6:4). Выделяют 1.7 г продукта, который сушат под давлением в 0.1 мм ртуты в течение 24 ч, из которых 8 ч - при 80°C. Таким образом, получают целевой продукт $[\alpha]_D = +30.5 \pm 1^\circ$ ($k=1\%$, CHCl_3).

Таким же образом получают 17β-гидрокси-17α-(проп-1-инил)-11β-(3-пиридил)-эстра-4, 9-диен-3-он, $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($k=1\%$ CHCl_3), и 17β-гидрокси-17α-(проп-1-инил)-11β-(2-пиридил)-эстра-4, 9-диен-3-он, $[\alpha]_D = -2^\circ$ ($k=1\%$ CHCl_3).

Пример 2. 17β-Гидрокси-11β-[3-(N, N-диметиламино) пропил]-17α-(пропил-1-ил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 11β-[3-(N, N-Диметиламино) пропил]-3, 3-[1, 2-этандиил -бис- (окси)] - 17α-(проп-1-инил)-эстра-9-ен-5α, 17β-диол.

При 0°C в течение 5 мин 12.33 г комплекса диметилсульфидмонобромид меди прибавляют к 141 см³ хлорида 3--(N, N-диметиламино) пропилмагния (раствор 0.85 М, полученный исходя из 42 г хлор-3-N, N-диметиламинопропана и 10.5 г магния). Перемешивают в течение 25 мин при 0°C и прибавляют по каплям 3.70 г 3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-5α, 10α-эпокси-17α-(1-пропинил)-эстра-9(11)-ен-17β-ола в 50 см³ тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании 3 ч при 0°C и выливают в смесь, содержащую 40 г хлористого аммония и 200 см³ ледяной воды. Перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем экстрагируют эфиром. Промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Получают 4.6 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - метанол (8:2). Выделяют 2.55 г продукта. $[\alpha]_D = -86 \pm 1.5^\circ$ ($k=1\%$, в CHCl_3).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-[3--(N, N-диметиламино)-пропил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

При комнатной температуре перемешивают в течение 4 ч в инертной атмосфере 2.4 г полученного в стадии А продукта, 14 см³ метанола и 7 см³ 2 н. соляной кислоты. Затем прибавляют 200 см³ изопропилового эфира и 90 см³ насыщенного раствора бикарбоната натрия. Перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре, декантируют и экстрагируют эфиром. Промывают насыщенным раствором хлористого натрия и сушат. Концентрируют досуха под уменьшенным давлением и получают 1.8 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлороформ - метанол (8:2). Получают 1.30 г продукта, который сушат при 30-40°C под уменьшенным давлением в 0.1 мм ртуты. Таким образом, получают 1.25 г целевого продукта. $[\alpha]_D = -114 \pm 2.5^\circ$ ($k=1\%$, CHCl_3).

Пример 3. 11β-[4-(N, N-Диметиламиноэтокси) фенил]-17β-гидрокси-17α-(проп-1-инил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 3, 3-Этандиил-бис-(окси)-11β-[4-(N, N-диметиламиноэтилокси) фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра--9-ен-5α, 17β-диол.

а) Магнийорганическое соединение 4-(N, N-диметиламиноэтилокси) бромбензола.

В течение 45 мин вводят по каплям раствор, содержащий 24 г 4-(N, N-диметиламиноэтилокси) бромбензола в 90 см³ безводного тетрагидрофурана. Реакцию катализируют добавлением 0.2 см³ 1, 2-дибромэтана, затем перемешивают еще 1 ч при 25°C. Таким образом, получают раствор в 0.7 М, который употребляют в данном виде.

б) Конденсация

Приготовленный раствор прибавляют к раствору, содержащему 6.16 г комплекса диметилсульфида и монобромид меди в 20 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают 20 мин при комнатной температуре и прибавляют по каплям в течение нескольких минут 3.7 г 3, 3--[1, 2-(этандинил-бис-(окси))-5α, 10α-эпокси-17α-(проп-1-инил) эстра-9 (11)-ен-17β-ола в 50 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 1 ч в инертной атмосфере, а затем выливают реакционную смесь в раствор, содержащий 15 г хлористого аммония в 200 см³ ледяной воды. Экстрагируют эфиром и промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия. Сушат и концентрируют под уменьшенным давлением. Таким образом, получают 18.3 г масла, которое хроматографируют на гидроокиси алюминия, элюируя хлороформом, и получают 4.5 г целевого продукта. $[\alpha]_D = -44 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 11β-[4-(N, N-Диметиламиноэтилокси) фенил]-17β-гидрокси-17α--(проп-1-инил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

К 4.5 г полученного в стадии А продукта в 20 см³ метанола прибавляют 9.5 см³ 2 н. соляной кислоты. Выдерживают раствор при перемешивании в течение 2 ч при комнатной температуре и прибавляют 260 см³ эфира и 110 см³ насыщенного раствора бикарбоната натрия. Выдерживают при перемешивании в течение 15 мин при комнатной температуре, декантируют и экстрагируют эфиром. Сушат и концентрируют досуха под уменьшенным давлением. Получают 3.3 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - метанол (92.5:7.5). Таким образом, получают 1.8 г целевого продукта, который находится в аморфном виде. $[\alpha]_D = +71^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Пример 4. 17β-Гидрокси-11β--(4-диметиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 11β-(4-Диметиламинофенил)-3, 3-[1, 2-этандинил-бис-(окси)]--17α-(проп-1-инил)-эстра-9-ен-5α, 17β-диол.

Раствор, содержащий 38 ммоль бромида п-диметиламинофенилмагния в тетрагидрофуране прибавляют к суспензии, содержащей 4.1 г комплекса монобромида меди и диметилсульфида в 20 см³ тетрагидрофурана. Затем прибавляют 2.45 г 3, 3-[1, 2-этандинил-бис-(окси)]--5α, 10α-эпокси-17α-(проп-1-инил)-эстр-9 (11)-ен-17β-ола в растворе тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 10 мин, гидролизуют при помощи 50 см³ насыщенного раствора хлористого аммония. Декантируют, экстрагируют эфиром, промывают органический слой водой и сушат. Выпаривают растворители под уменьшенным давлением и получают 11 г сырого целевого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью циклогексан - этиловый эфир уксусной кислоты (6:40). Таким образом, получают 1.8 г целевого продукта (11β) и 750 мг продукта 11α. Перекристаллизовывают в изопропиловом эфире и этиловом эфире и этиловом эфире уксусной кислоты. Т. пл. = 210°C, $[\alpha]_D = -66.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

2 см³ концентрированного раствора соляной кислоты прибавляют к раствору, содержащему 1.53 г полученного в стадии А продукта в 60 см³ метанола. Перемешивают 30 мин при комнатной температуре и прибавляют 150 см³ эфира, а затем 50 см³ 1 н. водного раствора едкого натра. Реакционную среду перемешивают в течении 15 мин и декантируют, сушат органический слой. Отгоняют растворители под уменьшенным давлением и получают 1.4 г сырого продукта, который очищают на двуокиси кремния, элюируя смесью циклогексан - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3). Получают 0.932 г целевого продукта. Т. пл. = 150°C, $[\alpha]_D = +138.5^\circ$ ($\kappa = 0.5\%$, CHCl₃).

Пример 5. 17β-Гидрокси-17α--(проп-1-инил)-11β-[(4-триметилсилил)фенил]-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 11β [(4 - Триметилсилил) фенил] - 3, 3 - [1, 2 - этандинил - бис - (окси)]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5α, 17β-диол.

При -30°C в инертной атмосфере к 45 см³ 0.65 М раствора бромида 4-

триметилсилилфенилмагния в тетрагидрофуране прибавляют 200 мг монохлорида меди, а затем по каплям, выдерживая температуру -20°C , прибавляют раствор 3.3 г 3, 3-[1, 2-этанндиил-бис-(окси)]-5 α , 10 α -эпокси-17 α (проп-1-инил)--эстр-9 (11)-ен-17 β -ола в 25 см³ тетрагидрофурана. По истечении 1 ч гидролизуют при помощи водного раствора хлористого аммония, затем экстрагируют эфиром, сушат и отгоняют растворители под уменьшенным давлением. Хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (94:6), содержащей 0.1 % триэтиламина. Выделяют 2.87 г целевого продукта, который очищают перекристаллизацией в изопропиловом эфире, а затем - в этиловом эфире уксусной кислоты. Т. пл. $=226^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}=-60 \pm 1.5^{\circ}$ ($\kappa=0.9$ % CHCl_3).

Стадия Б. 17 β -Гидроксид-17 α -(проп-1-инил)-11 β -[(4-триметилсилил) фенил]-эстра-4, 9-диен-3-он.

1.7 г сульфоновой смолы Редекс прибавляют к раствору, содержащему 1.68 г полученного в стадии А продукта в 17 см³ кипящего спирта при 90°C . Нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин, отсасывают смолу, прополаскивают ее хлористым метиленом и упаривают фильтрат под уменьшенным давлением. Таким образом, полученный остаток забирают в хлористый метилен, сушат и отгоняют растворитель под уменьшенным давлением. Полученный остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (85:15). Таким образом, получают 1.217 г целевого продукта. Т. пл. 212°C . $[\alpha]_{\text{D}}=+94^{\circ}$ ($\kappa=0.9$ %, CHCl_3).

Таким же образом получают 17 β -гидроксид-17 α -(проп-1-инил)-11 β -[(3-триметилсилил) фенил]-эстра-4, 9-диен-3-он. $[\alpha]_{\text{D}}=+52.5 \pm 2^{\circ}$ ($\kappa=1$ % CHCl_3).

Приготовление 3, 3-[1, 2-Этанндиил-бис-(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-эстр-9 (11)-ен-5,10-эпокси-17 β -ол.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этанндиил-бис--(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-5 (10) 9 (11)-диен-17 β -ол.

При перемешивании охлаждают до 0°C 207 см³ раствора в 1.15 % бромиды этилмагния в тетрагидрофуране, пропускают в течение 1 ч 30 мин при 0°C газ пропин, предварительно высушенный на хлористом кальции. Дают температуре дойти до комнатной и перемешивают еще 1 ч, выдерживая все это время барботажи. Затем прибавляют при $20-25^{\circ}\text{C}$ в течение 0.5 ч раствор, содержащий 30 г 3, 3-[1, 2-этанндиил-бис-(окси)]-эстра-5 (10) 9 (11)-диен-17-она в 120 см³ безводного тетрагидрофурана и одну каплю безводного триэтиламина. Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и выливают в смесь дистиллированной воды, хлористого аммония и льда. Перемешивают, экстрагируют три раза этиловым эфиром. Промывают водой органический слой, сушат его и концентрируют под уменьшенным давлением. Остаток сушится в вакууме. Получают 35.25 г целевого продукта.

ЯМР-спектр (CDCl_3), ч. на млн:

0.83 Н метила в 18 позиции

1.85 Н метила с $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$

5.65 Н углерода в 11 позиции

4 Н этилена кетала

Стадия Б. 3, 3-[1, 2-Этилен-диокси--бис-(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-эстр--9 (11)-ен-5 α , 10 α -эпокси-17 β -ол.

При перемешивании и при барботаже азота вводят 30 г приготовленного в стадии А продукта в 150 см³ хлористого метилена. Охлаждают до 0°C , а затем прибавляют за один раз 1.8 см³ полуторной гидроокиси гексафторацетона и при перемешивании 4.35 см³ 85 %-ной перекиси водорода. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании и при барботаже азота при 0°C в течение 72 ч. Затем выливают реакционный раствор в смесь, содержащую 250 г льда и 500 см³ 0.2 н. раствора тиосульфата натрия. Перемешивают некоторое время, а затем экстрагируют хлористым метиленом.

Органический слой промывают дистиллированной водой, сушат его на сернокислом натрии в присутствии пиридина, а затем концентрируют под уменьшенным давлением. Остаток сушат под уменьшенным давлением. Получают 31.6 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (90:10). Таким образом, получают целевой продукт.

ЯМР-спектр (CDCl_3), ч. на млн.

0.82 Н метила в 18 позиции

1.83 Н метила радикала $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$

6.1 Н углерода в 11 позиции

3.92 Н кетала

Пример 6. 17 β -Этинил-17 α --гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 3, 3-Диметокси-5 α -17 α --гидрокси-11- β -(4-диметиламинофенил)--17 β -этинил-эстра-9-ен.

В инертном газе перемешивают 2.8 г 3, 3 -диметокси-5 α -10 α -эпокси-17 β -этинил-17 α -гидрокси-эстра-9 (11)-ена, 56 см³ безводного тетрагидрофурана и 80 мг безводного монохлорида меди. Перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре, а затем ставят на баню ледяной воды и прибавляют по каплям 33 см³ 0.95 М раствора бромид (4-диметиламинофенил) магния в тетрагидрофуране. Затем дают температуре подняться до комнатной.

К суспензии комплекса бромид меди - диметилсульфид (6.15 г) в 30 см³ безводного тетрагидрофурана прибавляют 63 см³ бромистого (4-диметиламино-фенил) магния так, что температура остается ниже 28.5°C. Оставляют при перемешивании в течение 30 мин, затем по каплям прибавляют полученный раствор. Выдерживают в течение 18 ч при перемешивании и при комнатной температуре, выливают в насыщенный раствор хлорида аммония, перемешивают в течение 10 мин, экстрагируют хлороформом, промывают водой органический слой, сушат его и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1), содержащей 0.5 на тысячу триэтиламина, получают 1.28 г продукта. Этот продукт заново очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя той же смесью, и получают 0.84 г целевого продукта.

Стадия Б. 17 β -этинил-17 α -гидрокси--11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

0.76 г полученного в стадии А продукта смешивают с 15 см³ метанола 1.6 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 1.5 ч, а затем выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют хлороформом, сушат органический слой и отгоняют растворитель. Таким образом, получают 0.76 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1), а затем элюируя смесью этиловый эфир - петролейный эфир (3:1). Получают 0.435 г целевого продукта, который кристаллизуют в изопропиловом эфире. Т. пл. =142°C, $[\alpha]_D^{25} = +235.5 \pm 4.5^\circ$ ($\kappa=0.45\%$, CHCl_3).

Исходный продукт стадии А получают следующим образом.

Стадия А. 3, 3-Диметокси-17 α -гидрокси-17 β -этинил-эстра-5 (10) 9 (11)-диен.

При комнатной температуре в течение 5 мин перемешивают 16.8 г 3, 3-диметокси-17 β -гидрокси-17 α -этинил-эстра-5 (10) 9 (11)-диена, 175 см³ безводного тетрагидрофурана, 4.35 г бромид лития, а затем охлаждают до -60°C и прибавляют 37 см³ раствора 1.35 М бутилития в гексане. Перемешивают в течение 30 мин, а затем прибавляют 3.9 см³ хлористого метансульфоната и оставляют в течение 1 ч при - 60° и при перемешивании. Затем выливают в 500 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, перемешивают в течение 10 мин, экстрагируют хлористым метиленом, сушат органический слой, прибавляют 2.5 см³ пиридина, потом упаривают досуха под уменьшенным давлением при 0°C. Прибавляют 75 см³ тетрагидрофурана к полученному

остатку, а затем 12.5 см³ воды, содержащей 0.75 г нитрата серебра. Выдерживают 18 ч при -30°C, а затем 4 ч - при комнатной температуре. Выливают в 500 см³ в водный, полунасыщенный раствор хлористого аммония, содержащий 5 г цианида натрия. Перемешивают в течение 30 мин при 20°C, экстрагируют хлороформом, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (9:1). Получают 3 г целевого продукта. Т. пл. - 150°C [α]_D=+125±2.5° (k= 1 % CHCl₃).

Стадия Б. 3, 3-Диметокси-5α-10α--эпокси-17β-этинил-17α-гидрокси-эстр-9(11)-ен.

Смешивают 2.6 г полученного в стадии А продукта, 12 см³ хлористого метилена и одну каплю пиридина. Охлаждают до 0°C, прибавляют 0.12 см³ гексахлорацетона и 0.65 см³ перекиси водорода (200 объемов). По истечении 1 ч перемешивания прибавляют 13 см³ хлороформа, а затем продолжают перемешивание в течение 18 ч. Выливают в 100 см³ насыщенного раствора тиосульфата натрия, перемешивают в течение 10 мин, экстрагируют хлороформом, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия органический слой, сушат и отгоняют растворитель. Получают 2.8 г целевого продукта, применяемого в данном виде в следующей стадии. (Продукт содержит малое отношение эпоксида β).

Пример 7. 17β-Гидрокси-17α-фенил-11β-(4-диметиламинофенил)-эстра-4, 9- диен-3-он.

Стадия А. 3, 3-[1, 2-этандиил-бис--(окси)]-11β-(4-диметиламинофенил)-эстра-9-ен-5α-гидрокси-17-он.

а) Приготовление магнийорганического соединения.

В инертном газе смешивают 29 г стружек магния и 50 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживая при 35 ± 5°C, вводят в течение 2.5 ч смесь 200 г 4-диметиламинобромбензола в 950 см³ безводного тетрагидрофурана. Таким образом, получают 0.8 М раствор целевого магнийорганического соединения.

б) Прибавка магнийорганического соединения.

В инертном газе смешивают 25 г 3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-5α-10α-эпокси-эстра-9 (11)-ен-17-она, 500 см³ безводного тетрагидрофурана и 0.757 г монохлорида меди. Охлаждают до 0-(+5)°C, по каплям прибавляют в течение 1 ч 15 мин 284 см³ полученного раствора магнийорганического соединения. Затем перемешивают в течение 15 мин, выливают в насыщенный раствор хлористого аммония, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, органический слой промывают насыщенным раствором хлористого аммония, а затем насыщенным раствором хлористого натрия. Сушат органический слой и упаривают досуха под уменьшенным давлением. Получают 46 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:3), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Получают 17.76 г целевого продукта. Т. пл. =178°C.

Нечистые фракции полученного продукта заново хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - ацетон (8:2), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Заново получают 6.35 г целевого продукта. Т. пл. =176°C. Таким образом, полученный продукт используют в следующей стадии.

Стадия Б. 3, 3-[1, 2-Этандиил-бис--(окси)]-5α-17β-дигидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)- 17α-фенил-эстра-9--ен.

При +25°C и в течение 30 мин к раствору 33.3 см³ фениллития (1.5 М) прибавляют 4.51 г полученного в стадии А продукта в 45.1 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 5.6 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (9:1), содержащей 1 на тысячу

триэтиламина. Получают 1.16 г целевого продукта, который кристаллизуют в смеси хлористый метилен-изопропиловый эфир. Т. пл. = 240°C. $[\alpha]_D = +53 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa=0.5$ % CHCl_3).

Стадия В. 17 β -Гидрокси-17 α -фенил--11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 1.5 г полученного в стадии Б продукта в 45 см³ метанола. Охлаждают до 0 - (+5)°C и вводят 3 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 1 ч при 0 - (+5)°C, а затем прибавляют 90 см³ эфира и 90 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия. Перемешивают в течение 5 мин, декантируют, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 1.30 г продукта, который очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1). Получают 0.93 г целевого продукта, который кристаллизуют в смеси хлористый метилен - изопропиловый эфир. Т. пл. = 226°C. $[\alpha]_D = 151.5^\circ$ ($\kappa = 0.4$ % CHCl_3)

Исходный продукт стадии А получают следующим образом.

Смешивают 11.18 г 3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-эстра-5 (10) 9 (11)-диен-17-она и 56 см³ хлористого метилена, прибавляют 2 капли пиридина, охлаждают до 0°C и вводят 4.3 см³ полутонного гидрата гексафторацетона, а затем прибавляют 1.6 см³ 85 %-ной перекиси водорода. Выдерживают при перемешивании и в инертном газе при 0°C в течение 23 ч. Затем выливают в смесь, содержащую 200 см³ 0.5 М раствора тиосульфата натрия и 200 г льда. Выдерживают 30 мин при перемешивании, а затем экстрагируют хлористым метиленом, содержащим следы пиридина. Органический слой промывают водой, сушат его и отгоняют растворитель. Получают 11.4 г целевого продукта, используемого в следующей стадии.

Пример 8. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-17 β -гидрокси-23-метил--[17 α]-19.21-динорхола-4, 9, 23-триен-20-ин-3-он.

Стадия А. 3, 3[1,2-Этандиил-бис--(окси)]-11 β -(4-диметиламинофенил) 23-метил-[17 α]-19, 21-динорхола-9, 23-диен-20-ин-5 α -17 β -диол.

В инертном газе смешивают 4.5 г третбутилата калия с 90 см³ безводного тетрагидрофурана. Охлаждают до -10°C и прибавляют 10.61 см³ 2-метил--1 бутен-3-ина. Перемешивают в течение 15 мин при -10°C, а затем прибавляют в течение 15 мин раствор 4.5 г полученного в стадии А примера 7 продукта в 45 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают 30 мин при -10°C, а затем 4 ч при 0 - (+5)°C. Выливают в 500 см³ насыщенного водного раствора хлористого аммония, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и упаривают досуха.

Получают 5.56 г сырого целевого продукта. Т. пл. = 205°C. Продукт используется в продолжение синтеза.

Сырой продукт, хроматографированный на двуокиси кремния, элюированный смесью хлористый метилен - этиловый эфир уксусной кислоты (9:1) с 1 на тысячу триэтиламина, а затем перекристаллизованный в этиловом эфире уксусной кислоты. Т. пл. = 215°C.

Стадия Б. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-17 β -гидрокси-23-метил-[17 α]-19, 21-динорхола-4, 9, 23-триен-20-ин-3-он.

В инертной атмосфере смешивают 5 г полученного в стадии А продукта с 300 см³ метанола и 10 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают 15 мин при 20°C, прибавляют 300 см³ хлористого метилена, а затем 300 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия. По истечении 10 мин перемешивания декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой водой, сушат и упаривают досуха. Получают 4.5 г сырого целевого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1). После перекристаллизации

продукта в окиси диизопропила получают 2.01 г целевого продукта. Т. пл. = 185°C. $[\alpha]_D = +88.5 \pm 1.5^\circ$ ($k = 1\% \text{CHCl}_3$).

Пример 9. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-17 β -метокси-23-метил--[17 α]-19, 21-динорхоло-4, 9, 23-триен-20-ин-3-он.

В инертном газе смешивают 4.5 г третичного бутилата калия в 90 см³ безводного тетрагидрофурана. Суспензию охлаждают до -10°C, а затем прибавляют по каплям 10.61 см³ 2-метил-1-бутен-3-ина. Перемешивают в течение 15 мин при -10°C, а затем прибавляют в течение 15 мин 4.5 г полученного в стадии А примера 7 продукта в 45 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 30 мин при -10°C, а затем 4 ч при 0 - (+5)°C. Затем прибавляют 7.5 см³ метилйодида и выдерживают при перемешивании в течение 30 мин на ледяной ванне. Затем выливают смесь в 500 см³ 0.1 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, промывают органический слой насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором хлористого натрия.

Сушат и отгоняют растворитель. Хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - этиловый эфир уксусной кислоты (95:5). Получают 2.7 г целевого продукта, который перекристаллизовывают в метаноле. Т. пл. = 105°C

Пример 10. 21-Хлор-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-[17 α]-19-норпрегна-4, 9-диен-20-ин-3-он.

Стадия А. 21-хлор- 3, 3-[1, 2-этандинил-бис-(окси)-11 β -(4-диметиламино-фенил)-[17 α]-19-норпрегна-9-ен-20-ин-5 α -17 β -диол.

Приготовление литийорганического соединения.

Смешивают в инертном газе 77.5 см³ 1 М раствора бутиллития в гексане с 310 см³ безводного этилового эфира. Охлаждают до 0 - (+5)°C и прибавляют в течение 45 мин раствор 7 см³ трихлорэтилена с 28 см³ безводного этилового эфира. Перемешивают 1 ч, давая температуре подняться до 20°C.

Конденсация

Полученную смесь охлаждают до 0 - (+5)°C и прибавляют по каплям, в течение 30 мин раствор 7 г полученного в стадии А продукта примера 7 в 70 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 30 мин при 0 - (+5)°C, а затем дают температуре подняться до 20°C, медленно выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водой органический слой, сушат его и отгоняют растворитель. Получают 8.5 г сырого продукта (т. пл. = 220°C), который вводят в 42.5 см³ окиси диизопропила. Перемешивают в течение 30 мин, отсасывают и получают 6.38 г целевого продукта. Т. пл. = 230°C.

Можно очистить продукт хроматографическим способом на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Растворением этого продукта в хлористом метиле и прибавкой окиси диизопропила получают кристаллизованный продукт. При т. пл. = 240°C. $[\alpha]_D = -83.5 \pm 1.5^\circ$ ($k = 1\% \text{CHCl}_3$).

Стадия Б. 21-Хлор-17- β -гидрокси--11 β -(4-диметиламинофенил)-[17 α]-19--норпрегна-4, 9-диен-20-ин-3-он.

В инертном газе смешивают 6.38 г полученного в предыдущей стадии продукта и 191.4 см³ 95 %-ного этанола. Прибавляют 15 см³ 2 н. соляной кислоты, перемешивают в течение 1 ч, прибавляют 300 см³ хлористого метилена, а затем 200 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия. Декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водой органический слой, сушат и отгоняют растворитель. Получают 6 г сырого продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3). Получают 3.95 г целевого продукта, который кристаллизуют в этиловом эфире уксусной кислоты. Т. пл. = 240°C, $[\alpha]_D = +111 \pm 2^\circ$ ($k = 1\% \text{CHCl}_3$).

Пример 11. N-Окись 21-хлор-17 β -гидрокси -11 β -(4-диметиламинофенил)-[17 α]-19-норпрегна-4, 9-диен-20-ин-3-она.

В инертном газе смешивают 1.2 г полученного в примере 10 продукта в 24 см³ хлористого метилена. Охлаждают до 0 - (+5)°C и прибавляют смесь 0.54 г 85 %-ной метахлорнадбензойной кислоты в 10.8 см³ хлористого метилена. Перемешивают в течение 1 ч при 0 - (+5)°C, выливают в 2 н. раствор тиосульфата натрия, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой, сушат и отгоняют растворитель. Получают 1.3 г сырого продукта. Этот продукт очищают хроматографией на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен-метанол (7:3). Получают 1.15 г целевого продукта. $[\alpha]_D^{25} = +47.5 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.7\%$ CHCl₃).

Пример 12. N-Окись 21-хлор-9 α -10 α -эпокси-17 β -гидрокси-11 β -4-диметиламинофенил)-[17 α]-19-норпрегн-4-ен-20-ин-3-она.

1.18 г полученного в примере 10 продукта растворяют в 23.6 см³ хлористого метилена, охлаждают до 0 - (+5)°C и прибавляют в течение 15 мин смесь 1.17 г метахлорнадбензойной кислоты (85 %-ной) в 23.4 см³ хлористого метилена. Перемешивают в течение 2 ч при 20°C, опять прибавляют 0.117 г метахлорнадбензойной кислоты, перемешивают еще в течение 1 ч, выливают в смесь в 0.2 н. раствор тиосульфата натрия, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем водой, сушат и упаривают досуха. Получают 1.14 г сырого продукта. Т. пл. = 220°C.

Продукт очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - метанол (8:2) и получают 1 г целевого продукта. Т. пл. = 270°C. $[\alpha]_D^{25} = +39.5 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.5\%$ CHCl₃).

Пример 13. 21-Хлор-9 α -10 α -эпокси-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-[17 α]-19-норпрегн-4-ен-20-ин-3-он.

В инертном газе смешивают 0.63 г полученного в примере 12 продукта с 6.3 см³ уксусной кислоты. Прибавляют 0.34 г трифенилфосфина, перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре, выливают в воду, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой водой, сушат его и отгоняют растворитель. Получают 0.9 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1). Таким образом, полученный продукт кристаллизуют в смеси хлористый метилен - изопропиловый эфир и получают 0.346 г целевого продукта. Т. пл. = 265°C. $[\alpha]_D^{25} = +45 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ CHCl₃).

Пример 14. 17 β -Гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-21-фенил-[17 α]-19-норпрегна-4, 9-диен-20-ин-3-он.

Стадия А. 21-фенил-3, 3-[1, 2-этандинил-бис-(окси)] - 11 β - (4-диметиламинофенил) 5 α -17 β -дигидрокси-[17 α]-19-норпрегн-9-ен-20-ин.

В инертном газе смешивают 4.17 г третичного бутилата калия в 83 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 5 мин, а затем охлаждают до -10°C и прибавляют по каплям 4.5 см³ фенилацетилена. Перемешивают суспензию в течение 5 мин, а затем прибавляют по каплям при -10°C раствор 4.17 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 41 см³ безводного тетрагидрофурана. В конце введения доводят температуру до 0°C, затем по истечении 1 ч, смесь выливают в насыщенный раствор хлористого аммония. Экстрагируют эфиром, промывают органический слой при помощи насыщенного водного раствора хлористого натрия, сушат, концентрируют досуха и получают 4.7 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируют смесью хлористый метилен - ацетон (95:5). Получают 3.71 г целевого продукта. Т. пл. 168°C. $[\alpha]_D^{25} = -119.5 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17 β -Гидрокси-17 β -(4-диметиламинофенил)-21-фенил-[17 α]-19-норпрегна-4, 9-диен-20-ин-3-он.

3.49 г полученного продукта растворяют в 68 см³ метанола, а затем прибавляют 6.3

см³ 2 н. соляной кислоты. По истечении 30 мин перемешивания выливают в смесь 180 см³ этилового эфира и 90 см³ 0.25 М раствора бикарбоната натрия. Перемешивают в течение 5 мин, декантируют, экстрагируют эфиром, промывают органические слои 0.25 М раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным раствором хлористого натрия. Сушат, отгоняют растворитель и получают 4.35 г продукта, который очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (95:5). Получают 2.13 г целевого продукта после кристаллизации в изопропиловом эфире. $[\alpha]_D^{+22.5} \pm 1^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Пример 15. 17β-Гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-(пропа-1, 2-диенил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

Стадия А. 11β-(4-Диметиламинофенил)-3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-17α-(пропа-1, 2-диенил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол и 11β-(4-диметиламинофенил)-3, 3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-17α-(проп-2-инил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

Приготовление литийорганического соединения.

В 50 см³ безводного тетрагидрофурана при 0 - (+5)°С барботируют аллен до поглощения 2.1 г. Охлаждают до -70°С и прибавляют в течение 15 мин 23.9 см³ 1.3 М раствора бутиллития в гексане. Полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при -70°С.

Конденсация.

К полученному раствору литийорганического соединения прибавляют при -70°С в течение 25 мин, раствор 3.5 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 35 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 1 ч при -70°С, медленно выливают в насыщенный ледяной водный раствор хлористого аммония. Экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 3.4 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1) с 1 на тысячу триэтиламина. Таким образом, выделяют:

а) 1.73 г изомера 17α-(пропа-1, 2-диенил), т. пл. = 178°С, $[\alpha]_D = -32 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.7\%$ CHCl₃).

б) 1.5 г изомера 17α-проп-2-инил, т. пл. = 150°С, $[\alpha]_D = -15 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.9\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-[17α]-(пропа-1, 2-диенил)-эстра-4, 9-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 1.73 г полученного в стадии А изомера 17α-(пропа-1, 2-диенил), 51.8 см³ 95 %-ного этанола и 3.5 см³ 2 н. соляной кислоты.

Перемешивают 1 ч при 20°С, прибавляют 50 см³ хлористого метилена, а затем 50 см³ 0.25 М раствора бикарбоната натрия, декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водой, сушат и отгоняют растворитель. Получают 1.51 г продукта, который растворяют в 10 см³ горячего хлористого метилена. Прибавляют 15 см³ изопропилового эфира, концентрируют и оставляют в покое. Таким образом, выделяют 1.23 г целевого продукта, который кристаллизуют заново в смеси хлористый метилен - изопропиловый эфир. Окончательно получают 1.11 г целевого продукта. Т. пл. = 228°С. $[\alpha]_D = +139.5 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ CHCl₃)

Пример 16. 17β-Гидрокси-11β--(4-диметиламинофенил)-17α-(проп-2-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Смешивают 0.94 г полученного в стадии А примера 15 изомера 17α-(проп-2-инил), 28.2 см³ 95 %-ного этанола и 2 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают 1 ч при 20°С, прибавляют 50 см³ хлористого метилена и 50 см³ 0.25 М раствора бикарбоната натрия, перемешивают в течение 5 мин, декантируют и экстрагируют хлористым метиленом. Органический слой промывают водой, сушат его и отгоняют растворитель. Полученный продукт хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1). Таким образом, получают 0.42 г целевого продукта в аморфном виде. $[\alpha]_D = +143 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ CHCl₃).

Пример 17. 17 α -Этинил-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 17 β -Циано-11 β -(4-диметиламинофенил)-3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-17 α -(триметилсилилокси)-эстра-9-ен-5-ол.

При комнатной температуре и в инертном газе к суспензии 2.05 г комплекса бромид меди - диметилсульфид в 10 см³ безводного тетрагидрофурана прибавляют раствор 18 ммоль бромида (4-диметиламинофенил)магния в безводном тетрагидрофуране. Затем прибавляют 0.95 г 17 β -циано-17 α -(триметил-силилокси)-3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-5 α -10 α -эпокси-эстр-9(11)-ена в безводном тетрагидрофуране, перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре, выливают в 50 см³ насыщенного раствора хлористого аммония, декантируют, экстрагируют эфиром, промывают водой органический слой, сушат его и отгоняют растворитель. Очищают остаток хроматографическим способом на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (8:2). Получают 1.1 г целевого продукта, который перекристаллизуют в изопропиловом эфире. Т. пл. = 247°C. $[\alpha]_D = -12.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17 α -Этинил-3,3-[этандиил-бис-(окси)]-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстр-9-ен-5 α -17 β -диол.

К 0.8 г полученного в стадии А продукта в 8 см³ этилендиамина, прибавляют 1 г комплекса ацетиленистого лития этилендиамина, а затем выдерживают при перемешивании и в инертном газе при ~ 50°C в течение 1.5 ч. Охлаждают до 20°C, а затем выливают в раствор хлористого аммония. Экстрагируют эфиром и хлористым метиленом. Сушат органический слой и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), полученный продукт перекристаллизуют в изопропиловом эфире и получают 0.43 г целевого продукта. Т. пл. = 199°C. $[\alpha]_D = -43 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия В. 17 α -Этинил-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он.

К раствору 0.25 г полученного в стадии Б продукта в 6 см³ метанола прибавляют 1 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 40 мин при 20°C, выливают в воду, содержащую 2.5 см³ 1 н. гидроокиси натрия, экстрагируют эфиром, сушат органический слой и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), и получают 0.25 г целевого продукта.

Вычислено, %: С 80.92; Н 8.00; N 3.37.

C₂₈H₃₃NO₂ (415.54).

Найдено, %: С 80.7; Н 8.1; N 3.1.

Пример 18. 17 α -Этинил-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-5 α -17 β -дигидроокси-17 α -этинил-эстр-9-он.

В инертном газе растворяют 6 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 180 см³ тетрагидрофурана, а затем прибавляют 12.25 г комплекса ацетиленистый литий - этилендиамин. Нагревают до 55°C, перемешивают в течение 4 ч, охлаждают, а затем выливают в 600 см³ насыщенного ледяного раствора хлористого аммония. Экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Полученный остаток очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), содержащей 1 на тысячу триэтиламина, и получают 4.5 г целевого продукта, который перекристаллизуют в смеси хлористый метилен - окись диизопропила. Т.пл. = 202°C. $[\alpha]_D = -47.5 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17 α -Этинил-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Смешивают 2 г полученного в стадии А продукта в 50 см³ 95 %-ного этанола. К суспензии прибавляют 5 см³ 2 н. соляной кислоты. При перемешивании выдерживают в течение 1 ч при 20°C, прибавляют 100 см³ этилового эфира, а затем 100 см³ 0.25 М раствора бикарбоната натрия. Декантируют, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и упаривают досуха. Хроматографируют полученный остаток на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (6:4), и выделяют 1.52 г целевого продукта, который перекристаллизуют в окиси диизопропила. Т. пл. = 172°C, $[\alpha]_D = +182 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Пример 19. 17β-Гидрокси-11β-(3-диметиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 11β-(3-Диметиламинофенил)-3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

Приготовление магнийорганического соединения.

В инертном газе смешивают 1.46 г магния и 5 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживая температуру около 50°C, вводят в течение 45 мин 10 г метабромдиметиланилина в 45 см³ безводного тетра-гидрофурана. Выдерживают в течение 1 ч при перемешивании и получают раствор в 0.95 М целевого магнийорганического соединения.

Конденсация

В инертном газе смешивают 3.7 г 3,3-[1,2-этилендиокси-бис-(окси)]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-5α-10α-эпокси-17β-ола, 74 см³ безводного тетрагидрофурана и 99 мг монохлорида меди. Охлаждают до 0 -(+5)°C, а затем прибавляют в течение 30 мин 42.2 см³ полученного раствора магнийорганического соединения. Перемешивают в течение 30 мин при 0 - (+5)°C, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (9:1), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Получают 3.5 г целевого продукта. Т.пл. = 262°C. $[\alpha]_D = -64 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Также выделяют 0.66 г соответствующего изомера 5β ОН. Т. пл. = 210°C. $[\alpha]_D = +32.5 \pm 1^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ CHCl₃).

Стадия Б.

17β-Гидрокси-11β(3-диметиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 3.3 г полученного в стадии А продукта с 100 см³ метанола, охлаждают до 0 - (+5)°C и прибавляют 10 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 1 ч при 0 - (+5)°C, прибавляют 200 см³ окиси диэтила, а затем 200 см³ 0.25 М раствора бикарбоната натрия. Перемешивают 5 мин, декантируют, экстрагируют окисью диэтила, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 3 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3). Выделяют 1.43 г аморфного целевого продукта. $[\alpha]_D = +43 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl₃).

Пример 20. N-Окись 17β-гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она.

Смешивают 1.5 г полученного в примере 4 продукта с 30 см³ хлористого метилена. Охлаждают до 0.5°C и прибавляют в течение 10 мин, раствор 0.71 г метахлорбензойной кислоты (85 %-ной) в 14.2 см³ хлористого метилена. Перемешивают при 0 - (+5)°C в течение 1 ч, выливают в 100 см³ 0.2 н. раствора тиосульфата натрия, декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой 0.5 М раствором бикарбоната натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 20 см³ хлористого метилена и прибавляют 20 см³ окиси диизопропила. Затравляют

кристаллизацию, оставляют в покое, отсасывают кристаллы и сушат их. Получают 1.4 г целевого продукта. Т. пл. = 210°C. $[\alpha]_D = +73.5 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl_3).

Пример 21. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-17 β -гидрокси-эстра-4,9--диен-3-он.

Смешивают 1 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 20 см³ тетрагидрофурана, содержащего 10 % воды. После растворения прибавляют 106 мг борогидрида натрия, перемешивают в течение 1 ч, выливают в 200 см³ воды, экстрагируют хлористым метиленом, органический слой промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 1.3 г продукта 5 α -17 β -дигидрокси.

0.63 г полученного продукта вводят в смесь 12 см³ метанола и 2.4 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают 1 ч 30 мин при комнатной температуре, выливают в раствор бикарбоната натрия, экстрагируют эфиром, органический слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (6:4). Растирают остаток в петролейном эфире, отсасывают и получают 0.39 г целевого продукта. Т. пл. = 130°C. $[\alpha]_D = +277 \pm 5^\circ$ ($\kappa = 0.5\%$ CHCl_3).

Пример 22. 17 β -Гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-17 α -(проп-2-енил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11 β -(4-диметиламинофенил)-17 α -(проп-2-енил)-эстр-9-ен-5 α -17 β -диол.

В 55.5 см³ 0.7 М раствора аллилмагнийбромид в эфире вводят в инертном газе при 20°C в течение 15 мин 3.5 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 35 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают при 20°C в течение 1 ч, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Полученный остаток растворяют в 10 см³ хлористого метилена. Прибавляют 14 см³ окиси диизопропила, концентрируют, а затем оставляют в покое. Отсасывают образованные кристаллы, прополаскивают их окисью диизопропила, сушат и получают 2.76 г целевого продукта. Т. пл. = 198°C.

Вычислено, %: С 74.42; Н 8.87; N 2.83.

$\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ (493.69)

Найдено, %: С 74.0; Н 8.7; N 2.9.

Стадия Б. 17 β -Гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-17 α -(пропил-2-енил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Вводят в суспензию 2.2 г полученного в стадии А продукта в 66 см³ метанола, а затем прибавляют 4.5 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают в течение 30 мин при 20°C. Прибавляют 132 см³ окиси диэтила, а затем 132 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия. Декантируют, экстрагируют окисью диэтила, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), полученный продукт вводят в смесь 15 см³ окиси диизопропила и 7.5 см³ хлористого метилена, концентрируют, а затем оставляют в покое. Отсасывают и прополаскивают полученные кристаллы окисью диизопропила и получают 1.365 г целевого продукта. Т. пл. = 182°C. $[\alpha]_D = +206.5 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl_3).

Пример 23. 17 β -Гидрокси-11 β -[4-N,N-Диметиламинометил)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11 β -[4-(N,N-диметиламинометил)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5 α -17 β -диол.

Приготовление магнийорганического соединения.

В инертном газе смешивают 5.5 г магния и 10 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживая температуру 45-50°C, вводят в течение 1 ч 30 мин 42.8 г 4-(N,N-диметиламинометил)-бромбензола в 190 см³ безводного тетрагидрофурана. Реакция

затравляется прибавкой дибромэтана. После окончания введения выдерживают перемешивание в течение 1 ч. Таким образом, получают целевой раствор 0.85 М магнийорганического соединения.

Прибавка эпоксида

В инертном газе смешивают 10 г 3,3-[1,2-этандинил-бис-(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-5 α -10 α -эпокси-17 β -ола, 200 см³ безводного тетрагидрофурана и 0.27 г монохлорида меди. Охлаждают до 0 - (+5)°С и вводят в течение 1 ч 127 см³ приготовленного раствора магнийорганического соединения. Затем перемешивают 15 мин, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, органический слой промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - метанол (9;1), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Получают 10.1 г продукта, который кристаллизуют растворением в хлористом метиле и прибавкой нескольких см³ метанола, а затем окиси диизопропила. После концентрации и покоя в течение 6 ч полученный продукт отсасывают и получают 7.37 г целевого продукта. Т. пл. = 186°С. $[\alpha]_D = -63 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.5\%$ СНСl₃).

Стадия Б. 17 β -Гидрокси-11 β -[4-N,N-диметиламинометил)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 7.37 г полученного в стадии А продукта в 147.4 см³ метанола и 15 см³ 2 н.соляной кислоты. Перемешивают в течение 1 ч при 20°С, прибавляют 300 см³ окиси диэтила и 300 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия, декантируют, экстрагируют окисью диэтила, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Полученный продукт перекристаллизуют, растворяя ее в смеси окиси диизопропила и хлористого метилена, а затем концентрируют раствор и оставляют его в покое. Отсасывают и сушат полученные кристаллы. Таким образом, получают 3.74 г целевого продукта. Т. пл. = 190°С. $[\alpha]_D = +84.5 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ СНСl₃).

Пример 24. 17 β -Гидрокси-11 β -(4-пирролидинилфенил)-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандинил-бис-(окси)]-11 β -(4-пирролидинилфенил)-17 α -(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5 α -17 β -диол.

Приготовление магнийорганического соединения

Смешивают в инертном газе 4 г магния и 10 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживая температуру 45 -50°С, вводят в течение 1 ч 34 г 4-пирролидинилбромбензола в 140 см³ безводного тетрагидрофурана. Реакция затравливается прибавкой дибромэтана. Получают, таким образом, 1 М раствор целевого магнийорганического соединения.

Конденсация на эпоксиде

В инертном газе смешивают 8 г 3,3-[1,2-этандинил-бис-(окси)]-5 α -10 α -эпокси-17 α -(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-17 β -ола, 160 см³ безводного тетрагидрофурана и 216 мг монохлорида меди. Охлаждают до 0 - (+5)°С и вводят в течение 1 ч 30 мин 86.4 см³ приготовленного раствора магнийорганического соединения. Перемешивают в течение 1 ч, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют окисью диэтила, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого аммония, а затем насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (95:5), содержащей 1 на тысячу триэтиламина. Таким образом, получают 8.3 г целевого продукта, который перекристаллизуют в смеси хлористый метилен - изопропиловый эфир. Т. пл. = 185°С. $[\alpha]_D = -67 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ СНСl₃).

Стадия Б. 17 β -Гидрокси-11 β -(4-пирролидинилфенил)-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

6.4 г полученного в стадии А продукта растворяют в 128 см³ метанола, а затем

прибавляют 13 см³ 2 н. соляной кислоты. Перемешивают при 20°C в течение 1 ч, а затем прибавляют 256 см³ окиси диэтила и 256 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия. Декантируют, экстрагируют окисью диэтила, промывают органический слой 0.25 М водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (1 : 1), и получают 5.25 г целевого продукта, который перекристаллизуют в смеси хлористый метилен - окись диизопропила. Т. пл. = 190°C. $[\alpha]_D = +120 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 1.2\%$ CHCl₃).

Пример 25. 17β-Гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-этенил-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-этенил-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

3 г продукта, полученного в стадии Б примера 17, смешивают с 60 см³ безводного пиридина и прибавляют 0.6 г 5 %-ного палладия на углекислом кальции. Пропускают водород в эту смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Отсасывают катализатор, упаривают досуха фильтр, вводят в толуол осадок и опять упаривают досуха. Таким образом получают 2.94 г целевого продукта, используемого в продолжении синтеза. Т. пл. = 181°C. Продукт может быть перекристаллизован в смеси хлористый метилен - окись диизопропила. Т. пл. = 182°C. $[\alpha]_D = -6.5 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.7\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-17α-этенил-эстра-4,9-диен-3-ен.

В инертном газе смешивают 2.94 г полученного в стадии А продукта с 60 см³ метанола, а затем прибавляют 6.2 см³ 2 н. соляной кислоты. При 20°C и в течение 1 ч перемешивают этот раствор, прибавляют 120 см³ эфира и 120 см³ 0.25 М водного раствора бикарбоната натрия, выдерживают перемешивание 10 мин, декантируют и экстрагируют эфиром. Промывают органический слой 0.25 М водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором хлористого натрия. Сушат и отгоняют растворитель. Получают 2.65 г продукта, который хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (7:3), а затем кристаллизуют в смеси окись диизопропила - хлористый метилен. Наконец, получают 1.51 г целевого продукта. Т. пл. = 150°C. $[\alpha]_D = +243 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.8\%$ CHCl₃).

Пример 26. 17β-Гидрокси-11β-(4-диэтиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-11β-(4-диэтиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен 5α-17β-диол.

Образование магнийорганического соединения.

В инертном газе смешивают 3.9 г магния в 10 см³ тетрагидрофурана. По каплям прибавляют 34.2 г 4-(N,N-диэтиламино)бромбензола в 110 см³ тетрагидрофурана, выдерживая температуру около 35°C. Получают раствор целевого магнийорганического соединения.

Конденсация

7.4 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-5α-10α-эпокси-17α-(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-17β-ола растворяют в 150 см³ безводного тетрагидрофурана. Прибавляют 0.25 г монохлорида меди. Перемешивают при 0 -(+5)°C в инертном газе и медленно прибавляют 80 см³ полученного раствора магнийорганического соединения. Выдерживают в течение 17 ч при перемешивании и при 20°C, выливают в водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, промывают органический слой водным раствором бикарбоната натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток сгущают в петролейном эфире, а затем обрабатывают активированным углем в эфире и перекристаллизуют в изопропиловом эфире. Таким образом, получают 4 г целевого продукта. $[\alpha]_D = -61 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.7\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-(4-диэтиламинофенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-

диен-3-он.

К раствору 3.12 г полученного в стадии А продукта в 45 см³ метанола прибавляют 8 см³ 2 н.соляной кислоты и перемешивают при 20°C в инертном газе в течение 45 мин. Выливают в воду, нейтрализуют прибавкой 2 н.гидроокиси натрия, экстрагируют хлористым метиленом, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью бензол - этиловый эфир уксусной кислоты (1:1), и получают 1.34 г целевого продукта. $[\alpha]_D = +144.5 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.8$ % хлороформ).

Вычислено, %: С 81.36; Н 8.59; N 3.06.

C₃₁H₃₉NO₂ (457.63).

Найдено, %: С 81.7; Н 8.8; N 2.09.

Используемый в стадии А 4-(N,N-диэтиламино)бромбензол получают следующим образом.

К раствору 86 г N,N-диэтиланилина в 400 см³ уксусной кислоты прибавляют по каплям 93 г брома. После окончания прибавления выливают в смесь вода - лед, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой водным раствором бикарбоната натрия, сушат и отгоняют растворитель. Получают 125 г целевого продукта. Т. кип. (0.6) = 97°C.

Пример 27. 17β-Гидрокси-11β-[4-[метил(3-метилбутил)амино]фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11β-[4-[метил(3-метилбутил)амино]фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

Приготовление магнийорганического соединения

В инертном газе смешивают 4.12 г магния и 10 см³ тетрагидрофурана. Вводят несколько см³ N-метил-N-(3-метилбутил)-4-бромбензоламина в тетрагидрофуране и затравляют реакцию прибавкой 0.2 см³ 1,2-дибромэтана. Затем прибавляют в течение 40 мин остаток раствора N-метил-N-(3-метилбутил)-4-бромбензоламина в безводном тетрагидрофуране (32.6 г в 90 см³). Дают температуре дойти до комнатной, а затем выдерживают при перемешивании в течение 1 ч. Таким образом, получают 0.9 М раствор целевого магнийорганического соединения.

Конденсация

Смешивают 8 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-5α-10α-эпокси-17α-(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-17β-ола с 90 см³ безводного тетрагидрофурана и 3.77 г монохлорида меди. Перемешивают в течение 20 мин при +5°C в инертном газе, а затем прибавляют 100 см³ приготовленного раствора магнийорганического соединения. Затем выливают смесь в водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, содержащим триэтиламин, а затем хлористым метиленом, содержащим триэтиламин. Соединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и упаривают досуха. Получают 31.2 г целевого продукта, используемого в следующей стадии. Продукт можно очистить хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - (96.5 ацетонтриэтиламин: 4.5 : 0.5). $[\alpha]_D = -59.5 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.7$ % CHCl₃).

Стадия Б. 17β-Гидрокси-11β-[4-[метил(3-метилбутил)амино]фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

26 г полученного в стадии А продукта растворяют в 200 см³ метанола, а затем прибавляют 52 см³ 2 н.соляной кислоты. После 1 ч перемешивания выливают смесь в водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют эфиром, а затем хлористым метиленом, промывают соединенные органические слои насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Продукт очищают хроматографически на двуокиси кремния, элюируя смесью толуол - этиловый эфир уксусной кислоты (92:8) и получают 3.23 г целевого продукта. $[\alpha]_D = +125 \pm 3.5^\circ$ ($\kappa = 0.6$ % CHCl₃).

Вычислено, %: С 81.6; Н 8.92; N 2.88.

C₃₃H₄₃NO₂ (485.71)

Найдено, %: С 81.4; Н 9.0; N 2.7.

Амин, используемый в стадии А, получают следующим образом.

Стадия а. N-Метил-N-(3-метилбутил) анилин.

Смешивают 86 г N-метиланилина, 500 см³ безводного бензола и 81 г безводного триэтиламина. По каплям прибавляют 121 г изоамилбромида, нагревают с обратным холодильником в течение 100 ч. Фильтруют смесь, промывают фильтрат водой, сушат и отгоняют растворитель. Остаток перегоняют и получают 90 г целевого продукта. Т. кип. = 132°C.

Стадия б. N-Метил-N-(3-метилбутил)-4-броманилин.

64 г полученного в стадии б продукта смешивают с 300 см³ уксусной кислоты, а затем прибавляют по каплям в течение 1 ч при 15°C 58 г брома в 60 см³ уксусной кислоты. Нагревают до 80°C, перемешивают в течение 8 ч, затем выливают в ледяную воду, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой раствором бикарбоната натрия, а затем водой, сушат и отгоняют растворитель. Перегоняют остаток и получают 70 г целевого продукта. Т. кип. (0.5) = 119°C.

Пример 28. 17β-Гидроксид-11β-[4-N,N-диметиламиноэтилтио)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11β-[4-N,N-диметиламиноэтилтио)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5-17β-диол.

Приготовление магнийорганического соединения

В инертном газе смешивают 2 г магния и 15 см³ безводного тетрагидрофурана. Затем, в течение 45 мин, давая температуре подняться до 56°C, вводят раствор 20 г 4-(N,N-диметиламиноэтилтио)-1-бромбензола в 40 см³ безводного тетрагидрофурана. Затравляют реакцию прибавкой 1,2-дибромэтана. Затем дают температуре опуститься до 20°C, а потом выдерживают перемешивание в течение 45 мин в инертном газе. Таким образом, получают 1.05 М раствор целевого магнийорганического соединения.

Конденсация

В инертном газе охлаждают до -20°C 38 см³ полученного раствора магнийорганического соединения, прибавляют 1.730 г монохлорида меди, выдерживают при перемешивании в течение 20 мин, а затем прибавляют 5 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-5α-10α-эпокси-17α--(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-17β-ола в 50 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживают при 20°C в инертном газе в течение 2 ч 45 мин. Выливают смесь в 600 см³ ледяной воды, содержащей 60 г хлористого аммония. Выдерживают при перемешивании в течение 45 мин, декантируют, экстрагируют водный слой окисью диэтила, содержащей триэтиламин, промывают соединенные органические слои насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на окиси алюминия, элюируя смесью хлористый метилен - ацетон (95:5) и получают 10.3 г целевого продукта.

Спектр-ИК: поглощение при 3600 см⁻¹ (ОН); 2240 см⁻¹ (C≡C); 1705 и 1670 см⁻¹ (СО и СО сопряженный); 1615 и 1490 см⁻¹ (ароматические полосы).

Стадия Б. 17β-Гидроксид-11β-[4-(N,N-диметиламиноэтилтио)фенил]-17-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

В инертном газе смешивают 10.3 г полученного в стадии А продукта с 72 см³ метанола, а затем прибавляют 20.6 см³ 2 н.соляной кислоты. Выдерживают при перемешивании при 20°C в течение 1 ч 15 мин, нейтрализуют прибавкой насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, прибавляют 200 см³ окиси диэтила, декантируют, экстрагируют окисью диэтила, промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия соединенные органические слои, сушат и концентрируют досуха. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью хлористый метилен - метанол (9:1) и получают 3 г целевого продукта, который кристаллизуют, сгущая в окиси диизопропила. Т. пл. = 145°C. [α]_D = + 125 ± 2° (κ = 1 % хлороформ).

Используемый в стадии А амин получают следующим образом.

20 г едкого натра в таблетках растворяют в 500 см³ этанола. С другой стороны растворяют 23.5 г хлоргидрата хлорэтилдиметиламина в 75 см³ этанола, а затем прибавляют 160 см³ полученного раствора едкого натра. Растворяют 30 г парабромтиофенола в 100 см³ этанола, а затем прибавляют 160 см³ полученного раствора едкого натра. Затем прибавляют в течение 2 мин при 20°C полученный раствор амина. Нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч, отгоняют растворитель, прибавляют воду, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой 0.1 н.водным раствором едкого натра, а затем водой, сушат и отгоняют растворитель. Перегоняют остаток и получают 35.5 г целевого продукта. Т. кип. (0.1) = 110°C.

Пример 29. 11β-(4-Диметил-аминофенил)-17β-гидрокси-21-(триметилсилил)-[17α]-19-норпрегна-4,9-диен-20-ин-3-он.

Стадия А. 11β-(4-Диметил-аминофенил)-3,3-[1,2-этанндиил-бис-(окси)]-21-(триметилсилил)-[17α]-19-норпрегн-9-ен-20-ин-5-α-17β-диол.

В инертном газе смешивают 13 см³ 1.6 М раствора этилмагнийбромида в тетрагидрофуране с 13 см³ безводного тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 5 мин при 0 - (+5)°C, а затем по каплям прибавляют 3.4 см³ триметилсилилацетилена. Дают температуре подняться до 20°C и продолжают перемешивание в течение 20 мин, а затем вводят по каплям раствор 1.12 г продукта, полученного в стадии А примера 7, в 10 см³ безводного тетрагидрофурана. Выдерживают 16 ч при комнатной температуре при перемешивании, выливают в водный раствор хлористого аммония, перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре, экстрагируют хлористым метиленом, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (6:4) и получают 680 мг целевого продукта. $[\alpha]_D = -76.5 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.5\%$ CHCl₃).

Стадия Б. 11β-(4-Диметил-аминофенил)-17β-гидрокси-21-(триметилсилил)-[17α]-19-норпрегна-4,9-диен-20-ин-3-он.

Смешивают 562 мг полученного в стадии А продукта с 15 см³ метанола и 1 см³ 2 н. соляной кислоты. Выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 40 мин, выливают в водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют эфиром, промывают органический слой насыщенным водным раствором хлористого натрия, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью петролейный эфир - этиловый эфир уксусной кислоты (6:4) и получают 364 мг целевого продукта. $[\alpha]_D = +97.5 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.35\%$ CHCl₃).

Вычислено, %: С 76.33; Н 8.47; N 2.87.

C₃₁H₄₁NO₂Si (487.76)

Найдено, %: С 76.4; Н 8.7; N 2.8.

Пример 30. N-Окись 17β-гидрокси-11β-[4-(N,N-диметиламинометил)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она.

1.4 г полученного в примере 23 продукта растворяют в 28 см³ хлористого метилена, а затем вводят в течение 15 мин при 0 - (+5)°C раствор 0.64 метаклорнадбензойной кислоты в 12.8 см³ хлористого метилена. Перемешивают в течение 1 ч при 0 - (+5)°C, а затем выливают в 0.2 н.водный раствор тиосульфата натрия, декантируют, экстрагируют хлористым метиленом, промывают водным раствором бикарбоната натрия, сушат и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния элюируя смесью хлористый метилен - метанол (8:2) и получают 1.28 г целевого продукта, который растворяют в смеси хлористый метилен - окись диизопропила. Отсасывают образовавшиеся кристаллы, сушат их и получают 1.075 г целевого продукта. Т. пл. = 215°C. $[\alpha]_D = +74.5 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.7\%$ CHCl₃).

Пример 31. Полуфумарат 17β-гидрокси-11β-[4-(N,N-диметиламинометил)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она.

Смешивают 1.44 г полученного в примере 23 продукта в 2.88 см³ этанола, а затем

прибавляют смесь 0.378 г фумаровой кислоты в 4.54 см³ этанола. Эту суспензию перемешивают в течение 30 мин при 60°C, дают температуре спуститься до 20°C и выдерживают перемешивание. Отгоняют растворитель, забирают остаток в эфир, отсасывают, сушат и получают 1.70 г целевого продукта. Т. пл. 160°C, $[\alpha]_D = +70.5 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.8 \%$ CHCl₃).

Пример 32. 17-β-Гидрокси-11-β-[4-(N,N-дипропиламино)-фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-11β-[4-(N,N-дипропиламино)-фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

Приготовление магнийорганического соединения

В инертном газе смешивают 5 г магния и 15 см³ безводного тетрагидрофурана. По каплям прибавляют раствор 52 г 4-бром-N,N-дипропиланилина в 110 см³ тетрагидрофурана, выдерживая температуру при 40°C. Таким образом, получают 1.1 М раствор целевого магнийорганического соединения.

Конденсация

В инертном газе смешивают раствор 5.55 г полученного в стадии А примера 7 3,3-[1, 2-этандиил-бис-(окси)]-5α-10α-эпокси-17α-(проп-1-инил)-эстр-9(11)-ен-17β-ола с 200 мг дихлорида меди. Перемешивают при 0, +5°C, а затем прибавляют в 15 мин 50 см³ полученного выше раствора магнийорганического соединения. Затем перемешивают при 20°C в течение 1 ч, выливают в насыщенный водный раствор хлористого аммония, экстрагируют эфиром, сушат органический слой и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью толуолэтиловый эфир уксусной кислоты (7:5) и получают 6.3 г целевого продукта. $[\alpha]_D = -56 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 0.8 \%$ CHCl₃).

Вычислено, %: С 76.74; Н 9.02; N 2.56.

C₃₅H₄₉NO₄ (547.75)

Найдено, %: С 76.6; Н 9.2; N 2.5.

Стадия В. 17β-Гидрокси-11β-[4-(N,N-дипропиламино)-фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

К раствору 5.83 г полученного в стадии А продукта в 80 см³ метанола прибавляют 10 см³ 2 н. соляной кислоты и перемешивают при 20°C в течение 50 мин. Нейтрализуют добавкой 1 н. раствора едкого натра, отгоняют растворитель под уменьшенным давлением и забирают остаток хлористым метиленом. Промывают водой органический слой, сушат и отгоняют растворитель. Остаток хроматографируют на двуокиси кремния, элюируя смесью толуол - этиловый эфир уксусной кислоты (75:25), и получают 3.81 г целевого продукта.

ИК-спектр (хлороформ): поглощение при 3600 см⁻¹ (ОН); 1654 см⁻¹ (C=O); 1610-1595-1558 и 1517 см⁻¹ (Δ 4.9 + ароматические полосы); 2240 см⁻¹ (C=C).

Следующие продукты могут быть получены по предлагаемому способу:

11β-[4-(N-этил-N-метиламино)фенил]-17β-гидрокси-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он, т.пл. = 174°C; $[\alpha]_D = +149 \pm 2^\circ$ ($\kappa = 1 \%$ CHCl₃);

17β-гидрокси-11β-[N-метил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он, т. пл. = 176°C, $[\alpha]_D = +133 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 0.8 \%$ CHCl₃) (А);

11β-(4-диметиламинофенил)-3-гидроксиимино-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-17β-ол (изомер Z); т. пл. = 260°C, $[\alpha]_D = 141 \pm 3.5^\circ$ ($\kappa = 0.8 \%$ CHCl₃) (В);

11β-(4-диметиламинофенил)-3-гидроксиимино-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-17β-ол (изомер E), т. пл. = 220°C, $[\alpha]_D = +164 \pm 3.5^\circ$ ($\kappa = 0.8 \%$ CHCl₃); (С);

N-окись 17β-гидрокси-11β-(4-пирролидинилфенил)-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она, т. пл. = 220°C, $[\alpha]_D = +88 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.75 \%$ CHCl₃);

17β-гидрокси-11β-[4-N-метил-N-(1-метилэтил)-аминофенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он. $[\alpha]_D = +140 \pm 3.5^\circ$ ($\kappa = 0.5 \%$ CHCl₃);

N-окись 11β-[4-N,N-диметиламино-этилокси]фенил]-17β-гидрокси-17α-(проп-1-

инил)-эстра-4,9-диен-3-она, $[\alpha]_D = +60.5^\circ$ ($\kappa = 1.2\% \text{ CHCl}_3$);

N-окись 17 β -гидрокси-11 β -[N-метил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она, $[\alpha]_D = +103 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.8\% \text{ CHCl}_3$);

17 β -гидрокси-11 β -[4-(N-метил-N-триметилсилилметил) аминофенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он;

17 β -гидрокси-11 β -[4-(N-метил-N-диметиламиноэтил) аминофенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он;

17 β -гидрокси-11 β -[4-(N-метилпиперазин-1-ил)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он;

17-гидроксиимино-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он, $[\alpha]_D = +207.5 \pm 3.5^\circ$ ($\kappa = 1\% \text{ CHCl}_3$);

3(E)-гидроксиимино-17-гидроксиимино-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он, $[\alpha]_D = +195 \pm 3^\circ$ ($\kappa = 1\% \text{ CHCl}_3$);

3(Z)-гидроксиимино-17-гидроксиимино-11 β -(4-диметиламинофенил)-эстра-4,9-диен-3-он, $[\alpha]_D = +163 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 0.6\% \text{ CHCl}_3$).

Пример 33. 11 β -[4-(Диметиламино)фенил]-17 β -гидрокси-17 α -(3-гидроксипроп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

В раствор 1.6 М метиллития в эфире добавляют по каплям в среде аргона при 10-15°C и при помешивании 3.1 г тетрагидропиранильного эфира пропаргильного ($\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$) спирта в 6 см³ эфира.

Поддерживают температуру ниже 15°C, перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют в течение 15 мин раствор 2 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-11 β -[4-(диметиламинофенил)]-5 α -гидроксиэстр-9-ен-17-она, приготовленного, как в примере 7А, в 15 см³ тетрагидрофурана. В конце операции добавления добавляют еще 15 см³ тетрагидрофурана и продолжают перемешивать в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Разбавляют среду раствором хлористого аммония, выделяют этилацетат, промывают раствором хлористого натрия, высушивают и подвергают сухой перегонке.

Полученное масло растворяют в 20 см³ метанола. Добавляют 5 см³ соляной кислоты 1/2 (или примерно 5 N) и оставляют на 2 ч при температуре окружающей среды. Добавляют лед, 5 см³ концентрированного аммиака, выделяют этилацетат. Промывают сначала водой, а затем раствором хлористого натрия, сушат, подвергают сухой перегонке, кристаллизуют осадок в этиловом эфире. Добавляют изопропиловый эфир, фильтруют, промывают и сушат при 50°C. Получают 1.42 г искомого продукта, который подвергают очистке следующим образом; растворяют продукт в хлороформе, фильтруют раствор и подвергают его сухой концентрации. Добавляют 3 см³ хлороформа, растворяют с нагреванием и добавляют 3 см³ изопропилового эфира. Затравляют кристаллизацию и оставляют медленно остывать. Добавляют 6 см³ изопропилового спирта, оставляют на 2 ч при температуре окружающей среды, затем обезвоживают. Промывают смесью хлороформа с изопропиловым эфиром (1:3) и сушат при 50°C.

Получают 1.36 г продукта, который вновь растворяют в 4 см³ хлороформа и добавляют 2 раза по 4 см³ изопропилового эфира. Получают 1.3 г продукта. Т. пл. = 229°C, $[\alpha]_D = +133 \pm 2.5^\circ$ ($\kappa = 1\% \text{ CHCl}_3$).

Вычислено, %: С 76.45; Н 7.57; N 2.23; Cl 2.23.

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_3$

Найдено, %: С 76.8; Н 8.0; N 3.1; Cl 2.3.

Пример 34. N-(4-Аминофенил)-17 β -гидрокси-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-Диметокси-11 β -[4-диаллиламино)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-9-он-5 α -17 β -диол.

а) Получение N,N-диаллил-4-броманилина.

При температуре окружающей среды добавляют раствор 300 см³ бензола, 11.8 г

бромистого тетрадецилтриметиламмония, 60.2 г 4-броманилина и 60 см³ бромистого аллила в 150 г натрия, растворенного в 300 см³ воды. Перемешивают в течение 87 ч при температуре окружающей среды. Выделяют этилацетат, промывают, сушат, выпаривают при пониженном давлении и получают 89 г масла, которое очищают путем фильтрования через кремнезем (выделяя циклогексан). Отделяют путем перегонки 81.7 г желтой жидкости и получают чистое соединение ($E_b = 105^\circ\text{C} / 1 \times 10^{-1} \text{ мм Hg}$).

Вычислено, %: C 57.16; H 5.59; Br 31.69; N 5.55.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}$

Найдено, %: C 56.9; H 5.7; Br 31.9; N 5.5.

б) Получение магнийорганического соединения

В среде азота нагревают до 55°C 5.25 г магния в 10 см³ тетрагидрофурана, добавляют несколько капель бромистого этилена и добавляют по каплям раствор 15.3 г N,N-диаллил-4-броманилина в тетрагидрофуране (количество, достаточное для 120 см³). Поддерживают в течение 40 мин температуру окружающей среды.

в) Конденсация

Растворяют 5.6 г 3,3-диметокси-5 α -10 α -эпокси-17 α -(пропаинил)-эстра-9(11)-17 β -ола в 50 см³ тетрагидрофурана. Добавляют 560 мг хлористой меди и охлаждают в среде азота до 0 - (-5°C). В течение 40 мин добавляют по каплям 125 см³ магнийсодержащего соединения, полученного описанным способом. Оставляют реагировать в течение 18 ч, вливают реакционную среду в раствор хлористого аммония и выделяют этилацетат. Промывают, сушат и получают после выпаривания растворителя примерно 16 г желтого масла, которое хроматографируют на кремнеземе, смешивают со смесью бензола и этил ацетата (85:15) с 1 % триэтиламина и выделяют 7.3 г продукта. После кристаллизации в изопропиловом эфире 1.52 г продукта, полученного путем хроматографии, получают 1.04 г чистого продукта.

Стадия Б. 3,3-Диметокси-11 β -(4-аминофенил)-17 α -(проп-1-инил)-эстра-9-он-5 α -1,7 β -диол.

Растворяют 4.3 г продукта, полученного в стадии А, в 80 см³ этанола и 5 см³ воды. Добавляют 215 см³ диазабициклооктана и 430 мг реактива Вилкинсона [хлороформ (трифенилфосфин) родий]. Подогревают в течение 30 мин на обратном течении, охлаждают, растворяют в воде и выделяют этилацетат. Получают искомый продукт после выпаривания органической фазы.

Стадия В. 11 β -(4-Аминофенил)-17 β -гидрокси-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Продукт, полученный в стадии Б, растворяется в 50 см³ метанола и 15 см³ метанола и 15 см³ соляной кислоты 2 N. Раствор оставляют на 1 ч 15 мин при температуре окружающей среды, а затем вливают в раствор бикарбоната натрия и выделяют этилацетат. Промывают, сушат, выпаривают органическую фазу и получают 4 г сырого продукта, который растворяют в хлористом метиле. Очищают путем хроматографии на кремнеземе, смешивая сначала с этиловым эфиром, а затем со смесью эфира и этилацетата (9:1) и получая в результате 1.5 г ожидаемого продукта. 2.4 г полученного таким образом продукта растворяют в хлористом метиле. Отфильтрованный раствор разбавляют изопропиловым эфиром, а затем концентрируют с тем, чтобы отделить хлористый метиле. Охлаждают, обезвоживают и получают 2.18 г кристаллизованного продукта. Очищенный продукт получают путем рекристаллизации в смеси хлористого метилена и этанола и последующего сгущения в этаноле с обратным холодильником. Т. пл. = 286°C . $[\alpha]_D^{25} = +112.5 \pm 1.5^\circ$ ($c = 1\% \text{ CHCl}_3$).

Вычислено, %: C 80.76; H 7.78; N 3.49.

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

Найдено, %: C 80.6; H 8.1; N 3.3.

Пример 35. 17 β -Гидрокси-11 β -[4-(метиламино)фенил]-17 α -(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-(Диоксиэтандинил)-11β-[4-(N-метил-N-аминоаллил)фенил]-17β-(проп-1-инил)-эстра-9-он-5α-17β-диол.

Получение 4-бром-N-метил-N-аллиланилина.

а) N-Метил-4-броманилин.

В инертной среде добавляют в течение 45 мин раствор, содержащий 179 г брома в 120 см³ уксусной кислоты, в смесь 120 г N-метиланилина с 600 см³ уксусной кислоты при температуре ниже 40°C. Перемешивают в течение 1 ч 15 мин, доводя до температуры окружающей среды, вливают в смесь воды и льда, выщелачивают натрием до pH 10, выделяют хлористый метилен, промывают хлорометиленовые фазы раствором, насыщенным хлористым натрием, просушивают их, концентрируют всухую под пониженным давлением и получают 213 г ожидаемого продукта.

б) 4-Бром-N-метил-N-аллиланилин.

В инертной среде добавляют по каплям 280 см³ эфирного раствора бромистого этилмагния в 50.05 г продукта, полученного в стадии а, поддерживая температуру ниже 20°C. Перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют в течение 15 мин 28 см³ бромистого аллила и подогревают на отливе в течение 40 мин. Оставляют охладиться, добавляют по каплям 25 см³ 1 N раствора бромистого этилмагния и перемешивают в течение 25 мин. Вливают реакционную смесь в охлажденный раствор хлористого аммония, отстаивают водную фазу, выделяют хлористый метилен, сушат, концентрируют всухую и получают 61.35 г ожидаемого продукта.

Получение магнийсодержащего соединения.

Нагревают до 40°C суспензию 1.4 г магния в 10 см³ тетрагидрофурана и добавляют несколько капель раствора 9.4 г 4-бром-N-метил-N-аллиланилина в 26 см³ тетрагидрофурана. Затравляют выделение магнийсодержащего соединения, добавляя несколько капель бромистого этилена, затем продолжают в течение 30 мин добавление бромистого соединения. Поддерживают температуру 60°C при помощи масляной ванны в течение еще 30 мин. Охлаждают и титруют йодом ≈ 0.93 Мо/лит.

Конденсация

Охлаждают посредством ванны с температурой 0°C раствор 4.4 г 5α-10α-эпокси-3,3-[1,2-этандинил-бис-(окси)]-17α-(проп-1-инил)-эстра-9(11)-ен-17β-ола в 44 см³ тетрагидрофурана, к которому добавляют 450 мг хлористой меди, а затем по каплям в течение 40 мин добавляют 34 см³ магнийсодержащего соединения 0.93 М, полученного описанным способом. Оставляют на 1 ч при 0°C, разбавляют 50 см³ тетрагидрофурана, затем вливают в раствор хлористого аммония и экстрагируют этилацетатом. Промывают органическую фазу, сушат, выпаривают под небольшим давлением и получают 10.7 г нечистого продукта. Продукт фильтруют на кремнеземе (элюант бензол - этилацетат, 7:3). Получают 5.2 г целевого продукта, который используют в следующей стадии.

Стадия Б. 3,3-[(Этандинил-бис-(окси)]-17β-[4-(метиламино)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстр-9-ен-5α-17β-диол.

В раствор 1 г продукта, полученного в стадии А, в 10 см³ этанола добавляют 100 мг реактива Вилкинсона [хлор-трис(трифенилфосфин)]родий и нагревают с обратным холодильником. После 30 мин нагревания выпаривают под небольшим давлением и фильтруют полученный продукт на кремнеземе (элюант хлорметилен, затем эфир). Соединяют элюаты, промывают, сушат и получают 805 мг кристаллов. Т. пл. = 225°C.

Вычислено, %: С 75.44; Н 8.23; N 2.93.

C₃₀H₃₉NO₄ (477.65).

Найдено, %: С 75.77; Н 8.4; N 2.9.

Стадия В. 17β-Гидрокси-11β-[4-(метиламино)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он.

770 мг продукта, полученного в стадии Б, растворяют в 7.7 см³ метанола и 7.7 см³ соляной кислоты 2 N. После 1 ч реакции разбавляют 10 см³ воды. Фильтруют, разбавляют раствором бикарбоната натрия, осаждают и сушат при 70°C под небольшим давлением.

Получают 640 мг сырого продукта, который кристаллизуют в смеси хлористого метилена и изопропилового эфира. Получают 567 мг очищенного продукта.

Образец для анализа получают в результате очистки путем хроматографии и рекристаллизации в смеси хлороформа и изопропилового эфира. Т. пл. = 238°C.

Вычислено, %: С 79.96; Н 7.9; N 3.32; Cl 1.2.

$C_{28}H_{33}NO_2$ (415.58)

Найдено, %: С 80.1; Н 8.1; N 3.3; Cl 1.2.

$[\alpha]_D = +128.5 \pm 3^\circ$ (с = 1 % $CHCl_3$).

Пример 36. N-[4-[17β-Гидрокси-3-оксо-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-11β-ил]фенил]ацетамид.

1.42 г 11β-(4-аминофенил)-17β-гидрокси-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она суспендируют в 14 см³ бензола и 3.5 см³ тетрагидрофурана. Добавляют 0.37 см³ уксусного ангидрида и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1 ч, после чего вливают в насыщенный раствор кислого карбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, промывают водным раствором, насыщенным хлористым натрием, затем сушат. После выпаривания растворителя получают 1.62 г сырого продукта, который очищают путем хроматографии на кремнеземе, элюируя этилацетатом. Получают 1.524 г очищенного продукта, который растворяют в минимальном количестве хлористого метилена, затем осаждают путем добавления изопропилового эфира. Обезвоживают, промывают изопропиловым эфиром, затем сушат под небольшим давлением. Получают 1.47 г чистого продукта $R_f = 0.28$ (чистый этилацетат).

PMP ($CDCl_3$), ppm: 0.51 (18-Me); 1.91 ($CH_3-C=C-$); 2.16 (CH_3CO); 4.4 (H в 11) 5.8 (H в 4).

Пример 37. 11β-(4-Диметил-аминофенил)-17β-гидрокси-3-оксо-19-нор-17α-прегна-4,9-диен-20-ин-21-карбоновая кислота.

Стадия А. 3,3-(Этандиил-бис-окси)-5α-17R-дигидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-19-нор-17α-прегна-4,9-диен-20-ен-21-этилкарбоксилат.

В раствор 10 см³ тетрагидрофурана и 0.51 см³ этилпропиолата добавляют в течение 30 мин при -70°C 3 см³ раствора 1.68 М п-бутиллития в гексане.

Полученный раствор перемешивают в течение 10 мин, затем в течение 15 мин добавляют 452 мг 3,3-(этанди-илбис-окси)-5α-гидрокси-11β-(4-диметиламинофенил)-эстра-9-ен-17-она, растворенного в 4 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 1 ч при -70°C. Затем добавляют 0.5 см³ соляной кислоты. Оставляют нагреваться до температуры окружающей среды, добавляют кислый карбонат натрия, экстрагируют, этилацетатом, промывают водой, сушат и получают 750 мг продукта, который хроматографируют на кремнеземе, элюируя смесью бензола и этилацетата (3:2) и 1 % триэтиламина. Чистый продукт для анализа получают в результате растворения 470 мг продукта в 8 см³ хлористого метилена, фильтрации, добавления 20 см³ изопропилового эфира, концентрации до начала кристаллизации, замораживания, обезвоживания, промывки изопропиловым эфиром и сушки при небольшом давлении. Получают 370 мг чистого продукта. Т. пл. = 255°C.

Стадия Б. 11β-[(Диметиламино) фенил]-17β-гидрокси-3-оксо-19-нор-17-прегна-4,9-диен-20-он-21-этилкарбоксилат.

Суспензируют в среде азота при температуре окружающей среды 360 мг продукта, полученного на стадии А, в 7 см³ этанола и добавляют 0.7 см³ соляной кислоты на половину. Нагревают полученный раствор в течение 1 ч до 50°C, дистиллируют этанол, добавляют кислый карбонат натрия, перемешивают, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, высушивают. Получают 300 мг продукта, который хроматографируют на кремнеземе, элюируя смесью петролейного эфира (т. кип. = 60-80°C) с этилацетатом (1:1). Получают 190 мг целевого продукта.

Вычислено, %: С 76.35; Н 7.65; N 2.87.

$C_{31}H_{37}NO_4$

Найдено, %: С 76.1; Н 7.8; N 2.9.

$[\alpha]_D = +78 \pm 1.5^\circ$ ($\kappa = 1\%$ CHCl_3).

Стадия В. 11 β -[4-(Диметиламино)-фенил]-17 β -гидрокси-3-оксо-19-нор-17 α -прегна-4,9-диен-20-ин-21-карбоновая кислота.

Добавляют 0.4 см³ натрия 211 в раствор 350 мг продукта, полученного на стадии Б, в 7 см³ этанола. Нагревают до 60°C в течение 30 мин, оставляют остыть до температуры окружающей среды, нейтрализуют посредством 0.4 см³ соляной кислоты 2 N. Дистиллируют этанол, забирают остаток с 20 см³ хлористого метилена, промывают водой, высушивают. Получают 300 мг продукта, который хроматографируют на кремнеземе (элюант: хлористый метилен - метанол, 8:2).

Высушивают фракции $R_f = 0.15$. Получают 200 мг аморфного целевого продукта.

Пример 38. 11 β -(4-Диметиламинофенил)-13 β -этил-17 β -гидрокси-17 α -(проп-1-инил)-гона-4,9-диен-3-он.

Стадия А. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-13 β -Этил-17 α -(проп-1-инил)-гона-5(10)9(11)-диен-17 β -ол.

Получение бромистого пропирилмагния

Охлаждают до 0°C 57 см³ раствора бромистого этилмагния 0.9 М в этиловом эфире и барботируют пропином в течение 0.5 ч, затем еще в течение 1 ч при температуре окружающей среды. В полученный раствор вводят по каплям раствор 9.28 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-13 β -этилгона-5(10)9(11)-диен-17-она в 50 см³ тетрагидрофурана. Перемешивают в течение 2 ч в инертной атмосфере и выливают реакционную среду на 170 г льда и 20 г хлористого аммония. Экстрагируют этиловым эфиром, сушат и концентрируют всухую под небольшим давлением. Кристаллизируют полученный осадок в изопропиловом эфире и получают 2.14 г целевого продукта. Т. пл. = 174°C. Очищают маточные растворы путем кристаллизации, хроматографии на кремнеземе и получают 3.61 г ожидаемого продукта. Т. пл. = 176-178°C.

Стадия Б. 3,3-[1,2-Этандиил-бис-(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-13 β -этил-5 α -10 α -эпоксигона-9(11)-ен-17 β -ол.

Охлаждают до 0°C 5.7 г продукта, полученного на стадии А, в 27 см³ хлористого метилена, и 0.2 см³ пиридина и добавляют сразу 0.3 см³ сесквигидрата гексафторацетона, а затем по каплям 2 см³ 50 %-ной перекиси водорода (200 об.). В течение 48 ч перемешивают при 0°C. Вливают реакционную среду в 100 см³ охлажденного раствора тиосульфата натрия (0.2 М), затем добавляют очень незначительное количество триэтиламина и экстрагируют хлористым метиленом. Промывают водой органические фазы, сушат и концентрируют всухую под небольшим давлением. Хроматографируют осадок на кремнеземе, элюированном смесью бензола и этилацетата (4:1), и получают 5.3 г целевого продукта.

Стадия В. 11 β -(4-Диметиламино-фенил)-3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-13 β -этил-5 α -гидрокси-17 α -(проп-1-инил)-гон-9(11)-ен-17-ол.

Перемешивают в инертной атмосфере при температуре 0-5°C 5.3 г 3,3-[1,2-этандиил-бис-(окси)]-17 α -(проп-1-инил)-13 (3-этил-5 α -10 α -эпоксигона-9(10)-ен-17 β -ола в 106 см³ тетрагидрофурана и 0.158 г хлористой меди. В течение 50 мин добавляют 60 см³ раствора 0.815 М бромистого (4-диметил-аминофенил) магния в тетрагидрофуране. После добавления перемешивают в течение еще 15 мин и вливают реакционную среду в 300 см³ водного раствора, насыщенного хлористым аммонием. Промывают органическую фазу раствором хлористого аммония, высушивают под небольшим давлением. Получают 10.55 г сырого целевого продукта, который используют на следующем этапе.

Получение бромистого (4-диметиламинофенил)магния.

Подогревают до 40°C 3 г магниевой стружки в 5 см³ тетрагидрофурана, добавляют по каплям 20 г 4-бром-N,N-диметиланилина в 100 см³ тетрагидрофурана в течение 0.5 ч и перемешивают еще в течение 1.5 ч.

Стадия Г. 11 β -4-(Диметиламино-фенил)-13 β -этил-17 β -гидрокси-17 α -(проп-1-инил)-

гона-4,9-диен-3-он.

Перемешивают в течение 30 мин при температуре окружающей среды 10.55 г продукта, полученного в стадии В, 100 см³ метанола и 20 см³ соляной кислоты 2 N. Добавляют 300 см³ этилового эфира, затем 150 см³ раствора бикарбоната натрия 0.25 М перемешивают, отстаивают, рекстрагируют эфиром, промывают органическую фазу раствором бикарбоната натрия 0.25 М, затем водным раствором, насыщенным хлористым натрием. Сушат, концентрируют всухую под небольшим давлением. Хроматографируют осадок на кремнеземе, элюированном смесью петролейного эфира (т. кип. - 60-80°C и этилацетата (3:2), концентрируют всухую фракцию, соответствующую ожидаемому продукту, рекристаллизуют в изопропиловом эфире и получают 3.42 г целевого продукта. Т. пл. = 162°C. После хроматографии и кристаллизации продукт плавится при 164°C. $[\alpha]_D = +138 \pm 2^\circ$ (с = 1 % CHCl₃)

Пример 39. 11β-(4-Диметиламинофенил)-33-гидроксиимино-17α-(-проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-17β-ол в виде антиизомеров и син-изомеров.

Перемешивают с обратным холодильником в течение 1 ч 4 г 17β-гидрокси-11-(4-диметиламинофенил)-17α-(-проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-она, полученного по примеру 4, 40 мл этанола, 7.6 мл пиридина и 1.3 г хлоргидрата гидроксиламина. Реакционную смесь охлаждают, выливают в ледяную воду, перемешивают в течение 0.5 ч, отделяют образовавшийся осадок, промывают его в воде, выделяют и высушивают в вакууме. Получают 4.18 г исходного продукта, который очищают методом хроматографии на окиси кремния, элюируя смесью метилен - ацетат этил хлорида (7:3).

Выделяют 2.34 г анти-изомера заданного продукта, Rf = 0.33; 1.31 г син-изомера заданного продукта, Rf = 0.26; 925 мг смеси двух изомеров.

Рекристаллизация анти-изомера с Rf = 0.33 в смеси окиси диизопропила с метиленхлоридом дает продукт с т. пл. = 220°C, $[\alpha]_D = +164 \pm 3.5^\circ$ (0.8 % CHCl₃).

Рекристаллизация син-изомера с Rf = 0.26 в указанной смеси дает продукт с т. пл. 260°C, $[\alpha]_D = +141 \pm 3.5^\circ$ (0.8 % CHCl₃).

Фармакологическое исследование Изучение активности продуктов на гормональных рецепторах. Минералокортикоидный рецептор почки крысы.

Крысы-самцы Sprague-Dawley EOPS весом 140 - 160 г, у которых удалены надпочечники за 4-8 дн. до этого, умерщвляются и в их почки вводится на месте перфузией 50 мл буферного раствора (Tris 10 mM, сахароза 0.25 M, HCl pH 7.4). Затем почки удаляются, декапсулируются и подвергаются гомогенизации при 0°C методом Поттера политетрафторэтилен - стекло (1 г ткани для 3 мл буферного раствора). Продукт гомогенизации центрифугируется в течение 10 мин при 800 г и 0°C.

Чтобы избежать фиксации обработанного тритием альдостерона на глюкокортикоидном рецепторе, прибавляют 11β-17β-дигидрокси-21-метил-прегна-1,4,6-триен-20-ин-3-он стероид, который фиксируется только на глюкокортикоидном рецепторе, к находящемуся на поверхности продукту при конечной концентрации в 10⁻⁶М. Этот находящийся на поверхности продукт подвергается ультрацентрифугированию при 105000 г в течение 60 мин при 0°C. Аликвотные части, таким образом, полученного поверхностного продукта подвергаются инкубации при 0°C с обработанным тритием альдостероном постоянной концентрации (Т) в присутствии увеличивающихся концентраций (0-2500 • 10⁻⁹ М) холодного альдостерона или холодного изучаемого продукта. По истечении времени (т) инкубации концентрация связанного обработанного тритием альдостерона (В) измеряется техникой адсорбции с носителем уголь-декстран.

Андрогенный рецептор простаты крысы.

Крысы самцы Sprague-Dawley EOPS весом 160-200 г подвергаются кастрации. Через 24 ч после кастрации животные умерщвляются, простаты взяты, взвешены и подвергаются гомогенизации при 0°C методом Поттера политетрафторэтилен - стекло в буферном растворе TS (Tris 10 mM, сахароза 0.25 M, HCl pH 7.4). Берут 1 г ткани на 5 мл TS. Затем продукт гомогенизации подвергается ультрацентрифугированию (105000 x 60

мин) при 0°C. Аликвотные части таким образом полученного поверхностного продукта инкубируются при 0°C в течение 2 ч с продуктом Р (17β-гидрокси-17α-метил-эстра-4,9,11-триен-3-он) постоянной концентрации (Т) в присутствии либо холодного Р, либо холодного тестостерона, либо изучаемого продукта увеличивающейся концентрации (0 - 1000 × 10⁻⁹ М). Концентрация обработанного тритием связанного продукта Р(В) затем измеряется в продукте инкубации при помощи техники адсорбции с носителем уголь-декстран.

Прогестогенный рецептор матки кролика.

Кролики (самки), не достигшие половой зрелости, весом около 1 кг получают подкожным путем 25 мкг эстрадиола. 5 дн. спустя животные умерщвляются, матки отбираются, взвешиваются и гомогенизируются при 0°C методом Поттера политетрафторэтилен - стекло в буферном растворе (Tris 10 mM, сахара 0.25 M, HCl pH 7.4). Берут 1 г ткани на 50 мл раствора.

Продукт гомогенизации затем подвергается ультрацентрифугированию (105000 г × 90 мин) при 0°C. Аликвотные части, таким образом, полученного поверхностного продукта подвергаются инкубации при 0°C в течение времени (т) с насыщенным тритием продуктом R постоянной концентрации (Т) (17,21-диметил-19-нор-4,9-прегнадиен-3,20-дион) в присутствии либо холодного R, либо холодного прогестерона, либо холодного изучаемого продукта увеличивающихся концентраций (0 - 2500 × 10⁻⁹ М). Концентрация насыщенного тритием связанного продукта R(В) затем определяется в каждом продукте инкубации при помощи техники адсорбции с носителем уголь-декстран.

Глюкокортикоидный рецептор зубной железы крысы.

Через 4-8 дн. после удаления надпочечников крысы-самцы Sprague-Dawley EOPS, весящие 160-200 г, умерщвляются, и зубные железы отбираются и подвергаются гомогенизации при 0°C в буферном растворе (Tris 10 mM, сахара 0.25 M, дитиотрейтол 2 mM, HCl pH 7.4) методом Поттера политетрафторэтилен - стекло (1 г ткани на 10 мл TS). Затем продукт гомогенизации подвергается ультрацентрифугированию (105000 г × 90 мин) при 0°C. Аликвотные части, таким образом, полученного поверхностного продукта подвергаются инкубации при 0°C в течение времени (т) с насыщенным тритием дексаметазоном постоянной концентрации (Т) в присутствии либо холодного дексаметазона, либо холодного продукта изучения увеличивающихся концентраций (0-2500 • 10⁻⁹ М). Концентрация насыщенного тритием связанного дексаметазона (В) измеряется затем в каждом продукте инкубации при помощи техники адсорбции с носителем уголь-декстран.

Эстрогенный рецептор матки мыши.

Не достигшие половой зрелости мыши (самки) в возрасте от 18 до 21 дн. умерщвляются, матки отбираются, а затем подвергаются гомогенизации при 0°C методом Поттера политетрафторэтилен - стекло в буферном растворе TS (Tris 10 mM, сахара 0.25 M, HCl pH 7.4). Берут 1 г ткани на 25 мл TS. Продукт гомогенизации затем подвергается ультрацентрифугированию (105000 г × 90 мин) при 0°C. Аликвотные части, таким образом, полученного поверхностного продукта подвергаются инкубации при 0°C в течение времени (т) с насыщенным тритием эстрадиолом постоянной концентрации (Т) в присутствии либо холодного эстрадиола, либо холодного изучаемого продукта увеличивающихся концентраций (0-1000 • 10⁻⁹ М). Затем концентрация насыщенного тритием связанного эстрадиола (В) измеряется, в каждом продукте инкубации техникой адсорбции с носителем уголь-декстран (табл. 1 и 2).

Вычисление относительного аффинитета связи.

Вычисление относительного аффинитета связи (ОАС) одинаковое для всех рецепторов. Вычерчивают следующие кривые: 1) процент насыщенного тритием связанного гормона $\frac{B}{T}$ в зависимости от логарифма концентрации холодного

контрольного гормона; 2) $\frac{B}{T}$ в зависимости от логарифма концентрации холодного изучаемого продукта. Определяют прямую уравнения:

$$LC_{50} = \left[\frac{B}{T_{\text{макс}}} + \frac{B}{T_{\text{мин}}} \right] 2 \frac{B}{T_{\text{макс}}}, \text{ насыщенного тритием связанного гормона для инкубации}$$

этого насыщенного тритием гормона при концентрации (Т), $\frac{B}{T} = \text{мин} = \% \text{ насыщенного тритием, связанного гормона для инкубации этого насыщенного тритием гормона при концентрации (Т) в присутствии большого избытка холодного гормона (2500} \times 10^{-9} \text{ М)}$.

Пересечения прямой LC_{50} и кривых позволяют определить концентрацию холодного гормона (СН) и исследуемого холодного продукта (СХ), которые тормозят на 50 % связь насыщенного тритием гормона на рецепторе.

Относительный аффинитет связи (ОАС) изучаемого продукта определяется уравнением $OAC = 100 \cdot \frac{(CH)}{(CX)}$.

Результаты вычисления относительного аффинитета связи приведены в табл. 2. Антиглюкокортикоидная активность.

Продукт $5 \cdot 10^{-8}$ дексаметазон + пример исследуемого продукта	Процент торможения эффекта дексаметазона
$5 \cdot 10^{-7} \text{ М}$	70
$5 \cdot 10^{-6} \text{ М}$	84

Таким образом, изучаемые продукты (особенно продукты примеров 4, 17, 10, 16 и 22) проявляют ярко выраженный аффинитет по отношению к глюкокортикоидному и прогестогенному рецепторам, а также легкий аффинитет по отношению к андрогенному рецептору. Однако эти продукты не проявляют никакой активности на минералокортикоидном и эстрогенном рецепторах.

Из полученных результатов можно заключить, что продукты могут проявить активность агонизма или антагонизма глюкокортикоидов, прогестогенов и андрогенов.

Изучение противовоспалительных свойств продукта примера 4.

Противовоспалительная активность была изучена по классической пробе гранулема.

По известной методике условным крысам-самкам Wistar весом 100 - 110 г вводят под кожу торакса 2 пеле ваты в 10 мг (каждое). Подкожная инъекция, которая начинается сразу после имплантации, продолжается 2 дн. По 2 инъекции в день 16 ч после последней инъекции, т.е. на третий день, животные умерщвляются.

Пеле ваты, которые окружены образовавшейся тканью гранулемы, взвешиваются в свежем виде, а потом после пребывания при 60°C в течение 18 ч. Вес гранулемы определяют, вычитая первоначальный вес ваты. Зобная железа также отбирается и взвешивается, чтобы определить зобную активность продукта.

При дозе в 50 мг/кг, введенной под кожу, продукт примера 4 не проявляет никакого противовоспалительного глюкокортикоидного или зобного эффекта.

Противоглюкокортикоидная активность.

Клетки зобной железы крыс у которых удалены надпочечники, подвергаются инкубации при 37°C в течение 3 ч в питательной среде, содержащей $5 \times 10^{-8} \text{ М}$ дексаметазона в присутствии или в отсутствии изучаемого продукта различных концентраций. Прибавляют насыщенный тритием уридин и продолжает инкубацию в течение 1 ч. Продукт инкубации охлаждают, обрабатывают его 5 %-ным раствором трихлоруксусной кислоты, фильтруют на ватманской бумаге GF/A, промывают три раза при помощи 5 %-ного раствора трихлоруксусной кислоты. Определяют радиоактивность, удержанную фильтром (табл. 3).

*При дозе в 10^{-6} М торможение эффекта дексаметазона было полное.

Глюкокортикоиды и, в частности, дексаметазон вызывает уменьшение ассоциации насыщенного тритием уридина. Изучаемые продукты и в особенности продукты примеров 4, 14, 8, 10, 11, 16, 6, 20 и 22 оказывают сопротивление этому эффекту. С другой стороны было отмечено, что изучаемые продукты не проявляют никакого эффекта глюкокортикоидного типа, когда они используются одни.

Изученные продукты проявляют явную противоглюкокортикоидную активность, причем одновременно эти продукты лишены глюкокортикоидной активности.

Испытание на острую токсичность.

Вещество: продукт примера 4 (продукт А*); активность вещества: антипрогестерон (антиглюкокортикоид); препаративная форма: дисперсия; носитель: 0.25 %-ная натрийкарбоксиметилцеллюлоза с 0.2 %-ным полисорбатом 80; характер исследования: определение острой токсичности при оральном введении.

Виды подопытных животных: крыса породы Sprague Dawley GDI, лишенная специфического патогена, пол - самцы и самки, по 10 животных каждого пола на дозу 0-1000 мг/кг. Период наблюдений: через 14 дн. После введения препарата.

Результаты: продукт А*, диспергированный в 0.25 %-ной натрийкарбоксиметилцеллюлозе с 0.2 %-ным полисорбатом 80, введенный орально в организм самцов и самок крыс, не вызывал смерть животных при микронизировании соединения. Одна крыса (самец), обработанная немикронизированной формой продукта, погибала в первый день. Таким образом, летальная доза 50 превышала 100 мг/кг.

Таблица 1

Продукт примера	Минералокортико ид			Андроген			Прогестоген			Глюкокортико ид			Эстроген		
	Время инкубации при °С														
	2ч	4ч	24ч	2ч	4ч	24ч	2ч	4ч	24ч	2ч	4ч	24ч	2ч	4ч	24ч
4	-	-	0	-	-	20	74	-	640	-	270	265	0	-	-
17	-	-	0	-	-	68	81	-	351	-	279	235	0	-	-
14	-	-	-	-	-	0	41	-	250	-	46	94	0	-	-
8	-	-	0	-	-	14.7	81	-	268	-	212	167	0	-	-
10	-	-	0	-	-	32	78	-	467	-	254	292	0	-	-
И	-	-	0	-	-	9.8	6.3	-	8.3	-	9	14	0	-	-
16	-	-	1.7	-	-	29	129	-	166	-	283	259	0	-	-
12	-	-	0	-	-	2.8	0.6	-	0.4	-	5.3	6.2	0	-	-
6	-	-	0.8	-	-	7.3	10	-	4.3	-	171	118	0	-	-
20	-	-	-	-	-	2.2	1.1	-	2.5	-	7.8	5	0	-	-
22	-	-	0.3	-	-	8	175	-	843	-	178	221	0	-	-
29	-	-	0	-	-	4.6	15.2	-	38	-	79	104	0	-	-

Таблица 2

Продукт примера	Глюкокортикоид	
	Инкубационное время при °С	
	4ч	24ч
1 (2-Пиридинил)	130	28
3	135	170
9	57	80
23	134	129
24	135	171
28	241	227

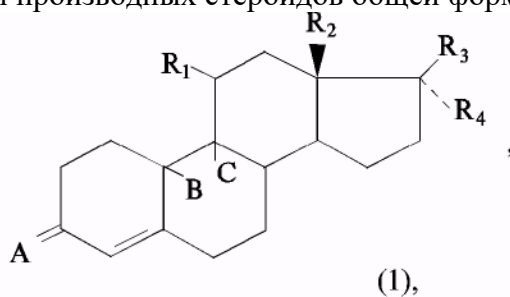
30	84	88
38	92	117
Продукт А	613	691
Продукт В	195	278
Продукт С	207	147

Таблица 3

Продукт примера	$5 \cdot 10^{-8}$ дексаметазон + исследуемый продукт	Процент торможения эффекта дексаметазона
4	10^{-8} М	30
	10^{-7} М	70
	10^{-6} М	90
14	10^{-8} М	18
	10^{-7} М	57
	10^{-6} М	*
8	10^{-8} М	22
	10^{-7} М	53
	10^{-6} М	*
10	10^{-8} М	57
	10^{-7} М	85
	10^{-6} М	*
11	10^{-8} М	14
	10^{-7} М	34
	10^{-6} М	75
16	10^{-8} М	28
	10^{-7} М	60
	10^{-6} М	99
6	10^{-8} М	5
	10^{-7} М	15
	10^{-6} М	83
20	10^{-8} М	4
	10^{-7} М	21
	10^{-6} М	50
22	10^{-8} М	16
	10^{-7} М	69
	10^{-6} М	*

Формула изобретения

Способ получения производных стероидов общей формулы:

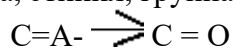


где R_1 - фенил, замещенный ди-(C_1 - C_4)-алкиламиногруппой, возможно окисленной по азоту, ди-(C_1 - C_4)-алкиламино-(C_1 - C_4)-алкилгруппой, возможно окисленной по азоту,

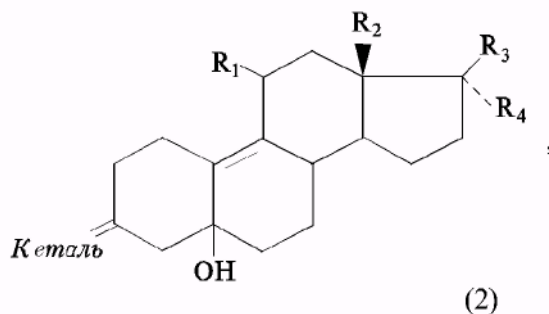
пирролидинильной группой, ди-(C₁-C₄)-алкиламино-(C₁-C₄) алкилтиогруппой, ди-(C₁-C₄)-алкиламино-(C₁-C₄)-алкилоксигруппой, триметилсилильной группой, или R₁-N-(C₁-C₄)-алкилдигидроиндолил, пиридинил;

R₂ - метил, этил;

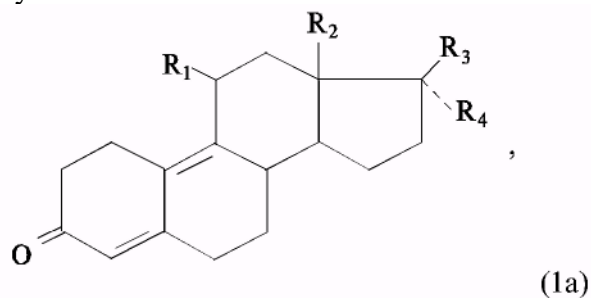
R₃ - оксигруппа, метоксигруппа, этинил, группа



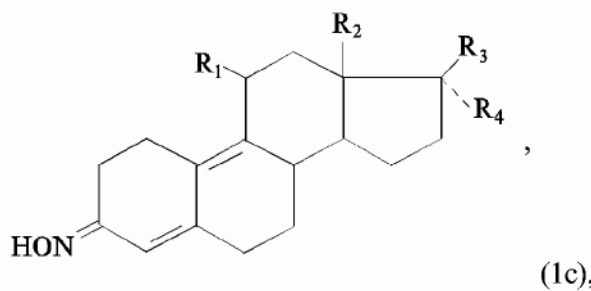
R₄ - водород, C₂-C₄ - алкенил; C₃-C₆ -алкадиен, C₂-C₆ - алкинил, в некоторых случаях замещенный галогеном, фенильной группой, триметилсилильной группой или низшей алкенильной группой, В и С вместе образуют двойную связь или эпоксидную группу, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R₁-R₄ имеют указанные значения; кеталь может быть циклическим или нециклическим, подвергают действию дегидратирующего агента, такого, как катионообменная сульфосома или кислота, такая как соляная кислота, с получением соединения общей формулы



где R₁-R₄ имеют указанные значения, которое при необходимости подвергают действию свободного гидроксиламина NH₂OH для получения соединения общей формулы



где R₁-R₄ имеют указанные значения, или, в случае, когда заместитель R₁ в общей формуле (1a) - диалкил C₁-C₄-амино-(C₁-C₄-алкил)-фенил, подвергают действию окислителя, такого, как метахлорнадбензойная кислота, с получением соответствующего продукта, в котором R₁ - диалкил C₁-C₄-амино-(C₁-C₄-алкил)-фенил, окисленный по азоту, и в соответствующих случаях содержащего 9,10 - эпоксигруппу.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03