

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991396 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. C07J 7/00 (2006.01)
C07J 75/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.15

(54) ПРОМЫШЛЕННЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА НОМЕГЭСТРОЛА АЦЕТАТА

(31) P1600671

(32) 2016.12.16

(33) HU

(86) PCT/HU2017/050057

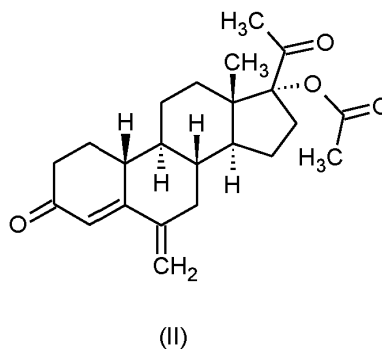
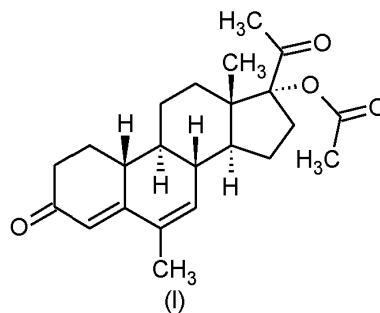
(87) WO 2018/109508 2018.06.21

(71) Заявитель:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Махо Шандор, Чёргей Янош, Шанта
Чаба, Винце Петер, Балог Ласло,
Хорват Янош, Бени Зольтан (HU)

(74) Представитель:
Хмара М.В., Липатова И.И.,
Новоселова С.В., Дощечкина В.В.,
Пантелеев А.С., Ильмер Е.Г., Осипов
К.В. (RU)

(57) Изобретение относится к последней стадии способа синтеза, в котором номегэстрола ацетат формулы (I) синтезируют из 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II) в присутствии Pd/C катализатора и уксусной кислоты в горячем этаноловом растворе.



201991396

A1

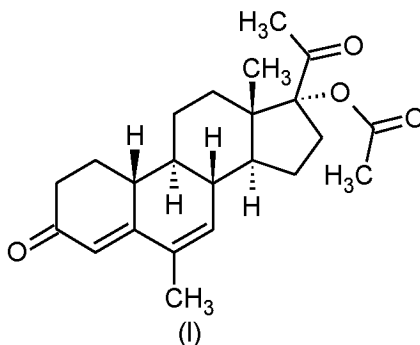
A1

201991396

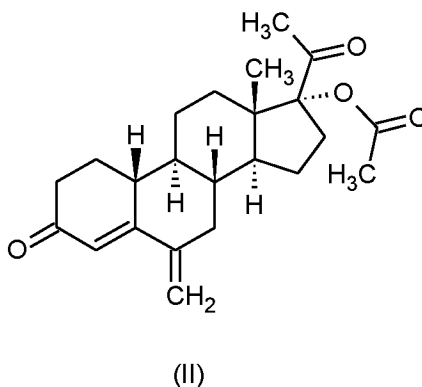
ПРОМЫШЛЕННЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА НОМЕГЭСТРОЛА АЦЕТАТА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу синтеза 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-диона (номегэстрола ацетата) формулы (I)



исходя из 17 α -ацетокси-6-метилен-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II)



17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-дион формулы (I) (номегэстрола ацетат) является очень сильным орально активным прогестогеном, который обладает превосходными антигонадотропными свойствами и специфически связывается с рецептором прогестерона. Благодаря благоприятному метаболизму и фармакологическим свойствам его используют в пероральных гормональных контрацептивах и в нескольких видах гинекологической терапии (менструальные нарушения, болезненная менструация, предменструальный синдром, HRT/гормональная заместительная терапия, менопаузальные синдромы, заболевания матки и усиленная менструация).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Согласно литературе известен только один способ синтеза номегэстрола ацетата формулы (I) из 17 α -ацетокси-6-метилен-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II); в этом способе соединение формулы (II) преобразуют в соединение формулы (I) в первичных спиртах или в смеси растворителей, содержащей первичные спирты (предпочтительно – этанол), при температуре, лежащей в диапазоне между 50°C и температурой кипения растворителя, с использованием

палладий/угольного катализатора и различных вспомогательных материалов (ацетата натрия, воды, циклогексена).

В патенте GB 1515284 описан синтез номегэстрола ацетата формулы (I), исходя из 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакция изомеризации была проведена в двухсоткратном объеме этанола в пересчете на количество стероида при температуре кипения с использованием 50 масс. % ацетата натрия и 100 масс. % Pd/C в течение периода времени, равного 1,5 часам. После обработки реакционной смеси посредством экстракции и кристаллизации из метанола был получен продукт с 60%-ным выходом (температура плавления: 178°C). Степень чистоты продукта не указана.

Согласно статье, опубликованной в Org. Process Res. Dev. 2014, 18, 431-436 авторами из Китая, реакция изомеризации 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II), в отличие от патента GB 1,515,284, была проведена в смеси растворителей, содержащей 7,1-кратный объем тетрагидрофурана и 1,4-кратный объем этанола в пересчете на количество стероида, с использованием 100 масс. % 5%-ного Pd/C катализатора, который содержал 54% воды, и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 минут. Продукт был получен с 77%-ным выходом после кристаллизации из смеси петролейного эфира и этилацетата. Согласно ВЭЖХ степень чистоты продукта была более 99,8% (при 187 нм) и 99,4% (при 254 нм), температура плавления: 214-215°C.

Способ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), описанный в Европейской Фармакопее как способ определения степени чистоты номегэстрола ацетата, суммирует два результата определения степени чистоты продукта, измеренные при длине волны, равной 245 нм (характеристическая длина волны для основных загрязнений) и 290 нм (характеристическая длина волны для номегэстрола ацетата (NOMAC; от англ.: nomegestrol acetate) и номегэстрола). В китайской публикации не описан использованный способ ВЭЖХ, приведены лишь две длины волны, на которых проводили измерения, однако они не идентичны длинам волн, указанным в Фармакопее. Из-за этого неясно, соответствует ли степень чистоты продукта, полученного китайскими авторами, требованиям Европейской Фармакопеи.

Кроме того, в китайской статье реакция изомеризации описана лишь в лабораторном масштабе, и этот способ неприменим в промышленном масштабе. Авторы статьи не привели детального описания способа очистки сырого продукта, указали только перекристаллизацию с использованием смеси петролейного эфира и этилацетата в качестве растворителя. В промышленном масштабе петролейный эфир неприменим из соображений безопасности.

При повторении реакции согласно описанию этого документа авторы настоящего изобретения обнаружили, что полученный продукт содержал гораздо больше загрязнений, а выход (58%) был ниже, чем указано в статье. В сыром продукте содержание загрязнения димера-2 было равно 4,2%, тогда как содержание загрязнения димера-1 было равно 2,6%.

Согласно публикации WO2014/067127 (A1) реакцию изомеризации провели следующим образом: 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегн-4-ен-3,20-дион формулы (II) подвергли изомеризации без сушки. Использовали приблизительно трехкратный объем этанола, 62,5 масс. % 5%-ного Pd/C катализатора, который содержал 54% воды, и 0,625 масс. % циклогексена в пересчете на количество влажного стероида и перемешивали реакционную смесь при температуре, лежавшей в диапазоне от 25°C до 80°C, в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 2 часов до 4 часов. Продукт очистили посредством хроматографии с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве растворителя. В описании не указаны ни выход стадии изомеризации, ни степень чистоты продукта.

Примеры реакции изомеризации, приведенные в заявке на китайский патент CN102952169, идентичны примерам, приведенным в заявке на патент WO2014/067127.

В экспериментальных примерах и в формуле изобретения этой заявки на патент 3-этокси-6-метил-17 α -ацетокси-19-норпрегна-3,5-диен-20-он указан в качестве исходного материала во всех пяти примерах. В противоположность этому, в настоящей заявке на патент изомеризацию проводят с использованием 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегн-4-ен-3,20-диона формулы (II) в качестве исходного соединения. В отличие от настоящей заявки на патент авторы указанного документа проводили изомеризацию в присутствии циклогексена.

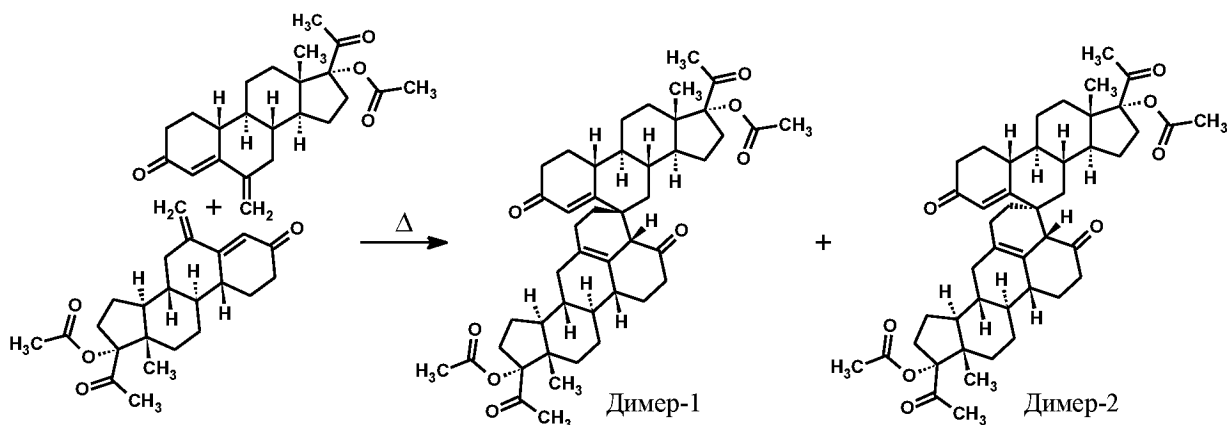
В заявке на патент WO2006/077209 (A1) описан синтез медрогестона, исходя из 17 α -метил-6-метил-прегн-4-ен-3,20-диона посредством реакции изомеризации с использованием палладия в качестве катализатора. Реакцию провели в 30-килограммовом масштабе с использованием 5% Pd/C катализатора (0,2 от массы стероида), суспендированного в 10-кратном объеме этанола в пересчете на массу стероида. Стероид добавляли к суспензии, нагретой до температуры кипения. После завершения реакции (от 1,5 часов до 3 часов) катализатор удалили посредством фильтрации, промыли реакционную смесь этанолом и объем полученного раствора стероида сконцентрировали до объема, в шесть раз превышавшего количество стероида, посредством испарения. К смеси добавили четырехкратное количество воды, после чего охладили смесь до комнатной температуры. Кристаллы отфильтровали и высушили в вакууме. Сырой продукт перемешали в этаноле при температуре кипения, охладили до комнатной температуры и отфильтровали и высушили кристаллы. Выход равен 80,5%. Степень чистоты не указана.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Стероиды, содержащие 19-норпрегнанный скелет, в химических реакциях ведут себя иначе, нежели соответствующие стероиды, содержащие прегнанный скелет, из-за отсутствия метильной группы в положении 10. Их физические свойства и стабильность являются менее выгодными, и во время химических реакций при использовании идентичных условий происходит значительно больше побочных реакций по сравнению со стероидами, имеющими прегнанный скелет. Этот эффект особенно силен в тех случаях, когда планируемые химические преобразования происходят в непосредственной близости от А-кольца и В-кольца стероида.

Согласно опыту авторов настоящего изобретения, эти проблемы еще больше усиливаются в случае 6-метилена-гестонорона ацетата формулы (II). При воспроизведении способов синтеза номегэстрола ацетата, описанных в литературе, авторы обнаружили, что стероид формулы (II) в растворе – преимущественно при высоких температурах – подвергается разложению с образованием

5 характерных побочных продуктов. Авторы выделили два основных продукта разложения, определили их структуру и идентифицировали их как димерные изомеры, которые образуются в реакции Дильса-Альдера.



Ранее авторы не наблюдали такого типа разложения ни в случае стероидов, имеющих прегнанный скелет, ни в случае 19-норстероидов, и не обнаружили описания такого разложения в литературе. Авторы исследовали причины, приводящие к образованию этих димеров, и возможности

15 снижения их образования. Согласно экспериментам авторов изобретения, в случае стероидов, имеющих сходные структурные элементы, но прегнанный скелет, такие димеризации типа Дильса-Альдера не происходят, следовательно, присутствие или отсутствие метильной группы в положении 19 ответственно за различное химическое поведение этих двух типов стероидов.

Во время своих экспериментов авторы неожиданно обнаружили, что указанные недостатки не возникают, если исходный стероид добавляют в твердом состоянии в горячую этаноловую

20 суспензию Pd/C катализатора. В этом случае исходный материал немедленно растворялся и в течение нескольких минут преобразовывался в продукт. Из-за быстрой реакции возможность димеризации была значительно снижена. Быстрая реакция оказывала полезный эффект на количество других побочных продуктов (восстановленных или дегидрогенизированных ароматических соединений и гидролизованных побочных продуктов), которые образовывались под влиянием Pd/C катализатора.

25 Преимущества быстрой реакции особенно очевидны, если катализатор также быстро отфильтровывают, поскольку в противном случае продолжают окислительно-восстановительные и гидролитические побочные реакции, дающие побочные продукты. Это создает проблемы в основном в том случае, если реакцию масштабируют, поскольку количество побочных продуктов, образующихся в зависимости от активности катализатора, невозможно прогнозировать. Согласно

экспериментам авторов изобретения, эти проблемы можно решить посредством добавления небольшого количества уксусной кислоты к реакционной смеси. Посредством добавления уксусной кислоты можно достичь выгодного значения pH, которое оказывает влияние на свойства катализаторов с различной активностью и основностью.

- 5 Во время работы авторами изобретения неожиданно было обнаружено, что по сравнению с синтезами, описанными в литературе, можно получать активный ингредиент номегэстрола ацетат, соответствующий необходимым высоким стандартам фармацевтической промышленности, с использованием более простого и более экономичного способа посредством создания инертной атмосферы и добавления твердого 6-метилтен-гестонорона ацетата формулы (II) в 10-100-кратный, предпочтительно – 20-40-кратный объем этанолового раствора при температуре, лежащей в диапазоне от 50°C до 78°C, предпочтительно – от 70°C до 78°C, который содержит массовую долю 10%-ного Pd/C катализатора, лежащую в диапазоне от 0,05 до 0,2, предпочтительно – от 0,08 до 0,2, и массовую долю уксусной кислоты, лежащую в диапазоне от 0,01 до 0,2, предпочтительно – от 0,03 до 0,07, в пересчете на массу стероида, после чего через промежуток времени, лежащий в диапазоне от 3 мин до 15 мин, предпочтительно – от 5 мин до 10 мин, катализатор отфильтровывают из горячего раствора, фильтрат концентрируют до 10-кратного объема (также в пересчете на массу стероида) и добавляют 20-30-кратный объем воды; выпавший в осадок продукт отфильтровывают и промывают водой до нейтральности. Сырой продукт очищают посредством суспендирования его в смеси 2,8-кратного объема ацетона и 2,8-кратного объема воды.
- 10
- 15
- 20 Преимуществами способа, описанного в настоящем изобретении, являются следующие:
- реакцию изомеризации можно провести в первичных спиртах (предпочтительно – в этаноле) в присутствии Pd/C катализатора;
 - для синтеза в промышленном масштабе нет необходимости использовать опасные с точки зрения промышленной безопасности растворители, например – петролейный эфир;
 - 25 – в способе не используют смесь растворителей, что обеспечивает преимущества как с экологической, так и с промышленной точек зрения;
 - выявление феномена димеризации, идентификация димерных загрязнений и поддержание их концентрации на безопасном низком уровне (в связи с обратным порядком добавления), а также
 - 30 – регулирование активности катализатора уксусной кислотой, благодаря чему можно минимизировать количество критических загрязнений и обеспечить устойчивость реакции во время масштабирования;
 - высокий выход (90,2%), достигнутый в партиях заводского масштаба, фармакопейное качество продукта (количество загрязнений уже в неочищенном продукте является настолько
 - 35 низким, что его можно преобразовать в активный ингредиент лекарственного препарата

посредством проведения простой обработки смесью ацетона и воды вместо хроматографической очистки);

- Pd/C катализатор используют в малых количествах по сравнению с известными способами;
- используется короткое время реакции, поэтому общее количество загрязнений в неочищенном продукте остается низким;
- технология способа является простой, безопасной, быстрой, экономичной, ее можно применять в промышленном масштабе и легко можно масштабировать.

Преимущества способа, разработанного авторами изобретения и описанного выше, дают возможность производить номегэстрола ацетат с качеством, подходящим для его использования в качестве активного ингредиента, исключив обычно используемую дорогостоящую стадию хроматографической очистки и используя относительно простую обработку смесью ацетона и воды.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

Синтез 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-диона формулы (I)

Под азотом при 20-25°C добавили 1,0 г 10%-ного Pd/C катализатора и 0,5 см³ уксусной кислоты к 400 см³ этанола. Смесью нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72°C до 75°C, затем добавили 10,0 г стероида 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре, лежавшей в диапазоне от 72°C до 75°C, затем отфильтровали катализатор. Раствор стероида сконцентрировали в вакууме до объема, равного 100 см³, и добавили 250 см³ воды. Полученную суспензию кристаллов охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, и перемешивали при этой температуре в течение одного часа. После этого кристаллы отфильтровали и промыли водой до нейтральности. По результатам ВЭЖХ этот сырой продукт содержал в качестве загрязнений 0,04% димера-1 и 0,14% димера-2. К влажному сырому продукту добавили 28 см³ ацетона, полученную таким образом суспензию перемешивали в течение 2 минут при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C, затем добавили 28 см³ воды. Эту суспензию кристаллов перемешивали в течение 15 минут, охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 1 часа. Кристаллы отфильтровали, промыли 47 см³ воды и высушили продукт в вакууме.

Продукт: 8,7 г (87%), общее содержание загрязнений $\leq 0,3\%$.

$$[\alpha]_D^{25} = -60,4^\circ \text{ (c = 2\%, EtOH)}$$

¹H ЯМР (CDCl₃, 799,7 МГц) δ : 6,04 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,00 (ddd, J = 15,9, 11,3, 2,2 Гц, 1H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 3H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (td, J = 13,0, 4,4 Гц, 1H),

1,87-1,97 (m, 3H), 1,86 (dd, J = 1,9, 1,1 Гц, 3H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,34 (qd, J = 13,1, 4,1 Гц, 1H), 1,15-1,24 (m, 1H), 0,65-0,76 (m, 3H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 201,1 МГц) δ : 203,9, 200,4, 170,6, 159,3, 139,5, 132,3, 121,8, 96,5, 48,6, 47,4, 45,5, 41,0, 41,0, 37,5, 30,9, 30,2, 26,9, 26,4, 24,9, 23,1, 21,2, 19,3, 14,2.

- 5 Масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS; от англ.: high resolution mass spectrometry): 371,22170 ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4$; расч. 371,22169). Тандемная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-MS-MS; от англ.: electrospray ionization tandem mass spectrometry) (отн. инт. %, $\text{cid}=35\%$): 311(100); 293(12); 275(3); 269(4); 267(2); 251(7); 235(2); 209(7).

Качество продукта соответствует требованиям Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.).

10

Пример 2

Синтез 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-диона формулы (I) в масштабе пилотной промышленной установки

- Под азотом добавили 0,4 кг 10%-ного Pd/C катализатора и 0,2 л уксусной кислоты к 160 л этанола. Смесь нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72°C до 75°C, затем добавили 4 кг
- 15 стероида 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II) с использованием порошкового питателя. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре, лежавшей в диапазоне от 72°C до 75°C, затем отфильтровали катализатор. Раствор стероида сконцентрировали в вакууме до объема, равного 40 л, и добавили 100 л воды. Полученную суспензию кристаллов охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, и перемешивали при этой
- 20 температуре в течение одного часа. После этого кристаллы отфильтровали и промыли водой до нейтральности. По результатам ВЭЖХ этот сырой продукт содержал в качестве загрязнений 0,02% димера-1 и 0,08% димера-2. К влажному продукту добавили 11,2 л ацетона, полученную таким образом суспензию перемешивали в течение 5 минут при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C, затем добавили 11,2 л воды. Суспензию кристаллов перемешивали в течение 15 минут, затем
- 25 охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 1 часа. Кристаллы отфильтровали, промыли 18,8 л воды и высушили продукт в вакууме.

Продукт: 3,61 кг (90,2%), общее содержание загрязнений $\leq 0,3\%$

(димер-1: ниже предела обнаружения, димер-2: 0,02%).

Пример 3(пример для сравнения димерных загрязнений)Синтез 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-диона формулы (I)

5 (Исходный материал вначале добавили в реакционную смесь при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C.)

Под азотом при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C, добавили 1,0 г 10%-ного Pd/C катализатора и 0,5 см³ уксусной кислоты к 400 см³ этанола, затем к реакционной смеси при температуре, лежавшей в диапазоне от 20°C до 25°C, добавили 10,0 г стероида 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакционную смесь нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72°C до 75°C, и перемешивали при этой температуре до завершения реакции, после чего отфильтровали катализатор. Раствор стероида сконцентрировали в вакууме до объема, равного 100 см³, и добавили 250 см³ воды. Полученную суспензию кристаллов охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, перемешивали при этой температуре в течение одного часа, затем кристаллы отфильтровали, промыли водой до нейтральности и высушили. По результатам ВЭЖХ сырой продукт содержал в качестве загрязнений 1,7% димера-1 и 5,7% димера-2.

Пример 4Синтез димерных продуктов Дильса-Альдера

20 Раствор 5 г 17 α -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона в 80 мл толуола нагревали с обратным холодильником под азотом в течение 12 часов. Раствор сконцентрировали при пониженном давлении и твердый остаток перекристаллизовали из этилацетата с получением после сушки 2,5 г продукта, который согласно анализу структуры был (3R,3aS,5aS,5bR,8'R,8aR,9S,9'S,10'R,12aR,12bS,13'S,14'S,17'R)-3,17'-диацетил-3а,13'-диметил-3',8'-диоксо-1',2,2',3,3',3а,4,5,5а,5b,6,7,7',8,8',8а,9',10,10',11,11', 12,12',12а,12b,13',14',15',16',17'-триаконтагидро-1H-спиро[бензо[fg]циклопента[a] антрацен-9,6'-циклопента[a]фенантрен]-3,17'-дила диацетатом («димер-2»).

¹H ЯМР (CDCl₃, 799,7 МГц) δ : 5,93 (s, 1H), 3,63 (br s, 1H), 2,89-3,01 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 18,5, 5,5 Гц, 1H), 2,28-2,40 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,92-2,08 (m, 6H), 1,81-1,92 (m, 8H), 1,61-1,80 (m, 9H), 1,54-1,60 (m, 3H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 5H), 1,20-1,25 (m, 1H), 0,86 (dd, J = 13,0, 11,4 Гц, 1H), 0,69 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

30 ¹³C ЯМР (CDCl₃, 201,1 МГц) δ : 209,0, 204,1, 203,9, 199,3, 174,3, 170,7, 170,6, 130,1, 126,2, 121,6, 96,8, 96,6, 54,7, 51,3, 50,8, 47,3, 47,1, 46,8, 43,6, 43,3, 43,2, 41,1, 40,9, 40,4, 38,3, 37,1, 36,4, 33,7, 31,3, 31,1, 30,9, 30,5, 30,2, 26,5, 26,5, 26,2, 25,6, 24,0, 23,7, 23,7, 23,5, 21,2, 14,8, 14,4.

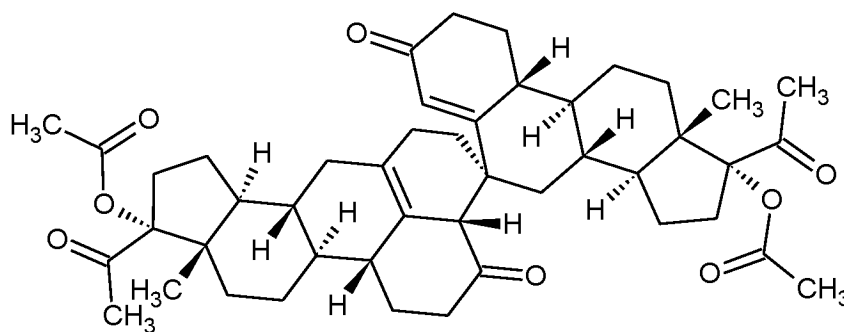
HRMS: 741,43673 (C₄₆H₆₁O₈; расч. 741.43610). ESI-MS-MS (отн. инт. %, cid=35%): 723(100); 681(9); 663(2); 639(1); 621(4); 603(1); 579(1); 371(14).

Раствор этилацетата, полученный после удаления димера-2 ноегэстрола ацетата, сконцентрировали и полученный сухой остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием 150 г силикагеля и смеси дихлорметана и ацетона в качестве растворителя. Фракции, содержавшие продукт, сконцентрировали и сухой остаток перекристаллизовали из диэтилового эфира. (ТСХ: дихлорметан-ацетон = 9:1, значение Rf: димер-1: 0,5; димер-2: 0,38; исходный материал: 0,62). После сушки получили 0,41 г продукта, который согласно анализу структуры был (3R,3aS,5aS,5bR,8'R,8aR,9R,9'S,10'R,12aR,12bS,13'S,14'S,17'R)-3,17'-диацетил-3а,13'-диметил-3',8-диоксо-1',2,2',3,3',3а,4,5,5а,5b,6,7,7',8,8',8а,9',10,10',11,11', 12,12',12а,12b,13',14',15',16',17'-триаконтагидро-1H-спиро[бензо[fg]циклопента[а] антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетатом («димер-1»).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 799,7 МГц) δ : 5,97 (s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 2,93 (ddd, $J=15,9, 11,4, 2,3$ Гц, 1H), 2,88 (ddd, $J=15,8, 11,4, 2,1$ Гц, 1H), 2,74 (br d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,27-2,43 (m, 5H), 2,03-2,19 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,95-2,03 (m, 5H), 1,88-1,94 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 8H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,38-1,45 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 5H), 1,13-1,26 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 1H), 0,87 (t, $J=12,8$ Гц, 1H), 0,66 (s, 3H), 0,64 (s, 3H).

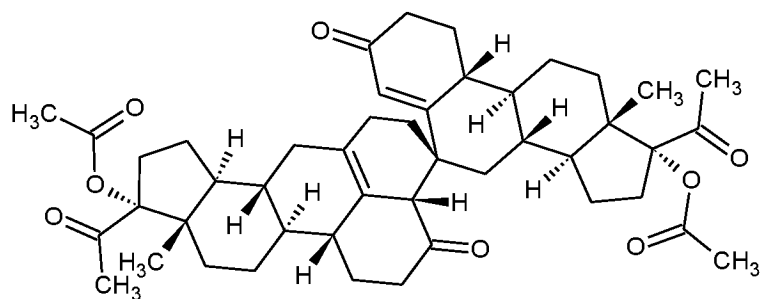
^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 201,1 МГц) δ : 209,3, 204,1, 204,0, 200,1, 170,7, 170,6, 131,0, 128,2, 121,5, 96,8, 96,5, 50,7, 50,3, 48,6, 47,1, 47,0, 45,7, 44,1, 42,9, 42,8, 41,9, 39,7, 36,8, 36,2, 35,6, 33,8, 32,6, 31,0, 30,9, 30,4, 30,2, 27,7, 27,1, 26,6, 26,5, 26,4, 24,6, 23,6, 23,5, 21,2, 21,2, 14,5, 14,4.

HRMS: 371,22170 ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_4$; расч. 371.22169). ESI-MS-MS (отн. инт. %, cid=35%): 311(100); 293(12); 275(3); 269(4); 267(2); 251(7); 235(2); 209(7).



димер-2

(3R,3aS,5aS,5bR,8'R,8aR,9R,9'S,10'R,12aR,12bS,13'S,14'S,17'R)-3,17'-диацетил-3а,13'-диметил-3',8-диоксо-1',2,2',3,3',3а,4,5,5а,5b,6,7,7',8,8',8а,9',10,10',11,11', 12,12',12а,12b,13',14',15',16',17'-триаконтагидро-1H-спиро[бензо[fg]циклопента[а]антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетат

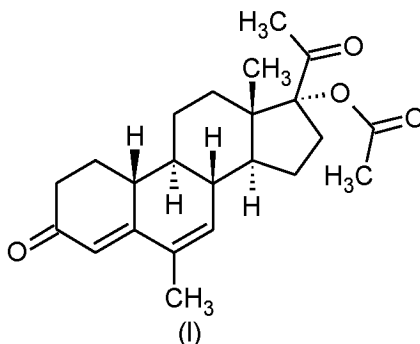


димер-1

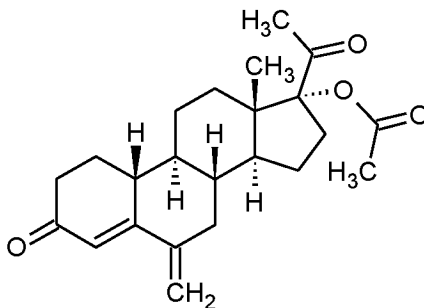
- (3R,3aS,5aS,5bR,8'R,8aR,9R,9'S,10'R,12aR,12bS,13'S,14'S,17'R)-3,17'-диацетил-3a,13'-диметил-3',8-диоксо-1',2,2',3,3',3a,4,5,5a,5b,6,7,7',8,8',8a,9',10,10',11,11', 12,12',12a,12b,13',14',15',16',17'-триаконтагидро-1H-спиро[бензо[fg]циклопента[a]антрацен-9,6'-циклопента[a]фенантрен]-3,17'-диила диацетат
- 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ синтеза номегэстрола ацетата формулы (I)



характеризующийся добавлением твердого исходного стероида формулы (II)



5

в этаноловый раствор при температуре от 50°C до 78°C, который содержит массовую долю 10%-ного Pd/C катализатора, составляющую от 0,05 до 0,2, и массовую долю уксусной кислоты, составляющую от 0,01 до 0,2, в пересчете на массу исходного стероида формулы (II), после чего по истечении времени реакции, составляющего от 3 до 15 минут, катализатор отфильтровывают, фильтрат концентрируют до одной четверти в вакууме, добавляют к остатку воду и выпавший в осадок продукт формулы (I) отфильтровывают при температуре от 0°C до 25°C.

10

2. Способ по п. 1, отличающийся использованием массовой доли катализатора, составляющей от 0,08 до 0,12.

3. Способ по п. 1, отличающийся использованием в реакции массовой доли уксусной кислоты, составляющей от 0,03 до 0,07.

15

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию проводят в течение периода времени от 5 минут до 10 минут.

5. Способ по п. 1, отличающийся использованием объема этанола, превышающего массу стероида от 10 раз до 100 раз, предпочтительно – от 20 раз до 40 раз.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре от 70°C до 78°C.