

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037842**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.05.26**

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

(21) Номер заявки  
**201991396**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.12.15**

### (54) ПРОМЫШЛЕННЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА НОМЕГЭСТРОЛА АЦЕТАТА

(31) **P1600671**

(32) **2016.12.16**

(33) **HU**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/HU2017/050057**

(87) **WO 2018/109508 2018.06.21**

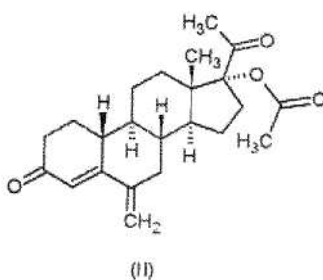
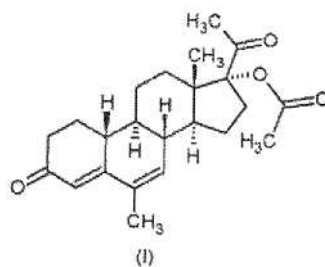
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)**

(72) Изобретатель:  
**Махо Шандор, Чёрген 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)**

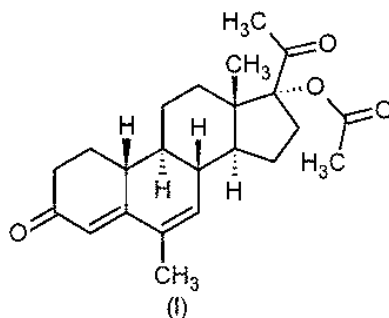
(56) LU H-L. et al.: An Improved Synthesis of Nomegestrol Acetate, Org. Proc. Res. Dev., 18, pages 431-436 (2014) (CODEN: OPRDFK; ISSN: 1083-6160) scheme 1, step k); p. 435, col. 2 AU-B2-635739

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

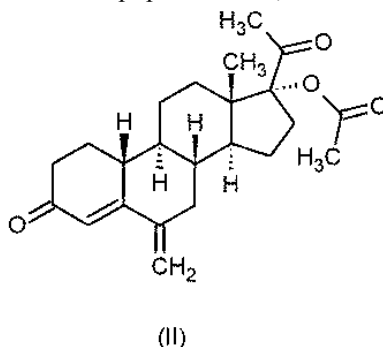
**B1****037842****037842****B1**

## Область техники

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



исходя из  $17\alpha$ -ацетокси-6-метилен-19-норpregн-4-ен-3,20-диона формулы (II)



$17\alpha$ -Ацетокси-6-метил-19-норpregн-4,6-диен-3,20-дион формулы (I) (номегэстрола ацетат) является очень сильным орально активным прогестогеном, который обладает превосходными антигонотропными 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  $17\alpha$ -ацетокси-6-метилен-19-норpregн-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  $50^\circ\text{C}$  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  $17\alpha$ -ацетокси-6-метилен-19-норpregн-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакция изомеризации была проведена в двухсоставном объеме этанола в пересчете на количество стероида при температуре кипения с использованием 50 мас.% ацетата натрия и 100 мас.% Pd/C в течение периода времени, равного 1,5 ч. После обработки реакционной смеси посредством экстракции и кристаллизации из метанола был получен продукт с 60%-ным выходом (температура плавления  $178^\circ\text{C}$ ). Степень чистоты продукта не указана.

Согласно статье, опубликованной в Org. Process Res. Dev. 2014, 18, 431-436 авторами из Китая, реакция изомеризации  $17\alpha$ -ацетокси-6-метилен-19-норpregн-4-ен-3,20-диона формулы (II), в отличие от патента GB 1515284, была проведена в смеси растворителей, содержавшей 7,1-кратный объем тетрагидрофурана и 1,4-кратный объем этанола в пересчете на количество стероида, с использованием 100 мас.% 5%-ного Pd/C катализатора, который содержал 54% воды, и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. 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  $214-215^\circ\text{C}$ .

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. norgestrol 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 сте-

пень 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 WO 2014/067127 A1 реакцию изомеризации провели следующим образом: 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норpregн-4-ен-3,20-дион формулы (II) подвергли изомеризации без сушки. Использовали приблизительно трехкратный объем этанола, 62,5 мас.% 5%-ного Pd/C катализатора, который содержал 54% воды, и 0,625 мас.% циклогексена в пересчете на количество влажного стероида и перемешивали реакционную смесь при температуре, лежавшей в диапазоне от 25 до 80°C, в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 2 до 4 ч. 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 CN 102952169, идентичны примерам, приведенным в заявке на патент WO 2014/067127.

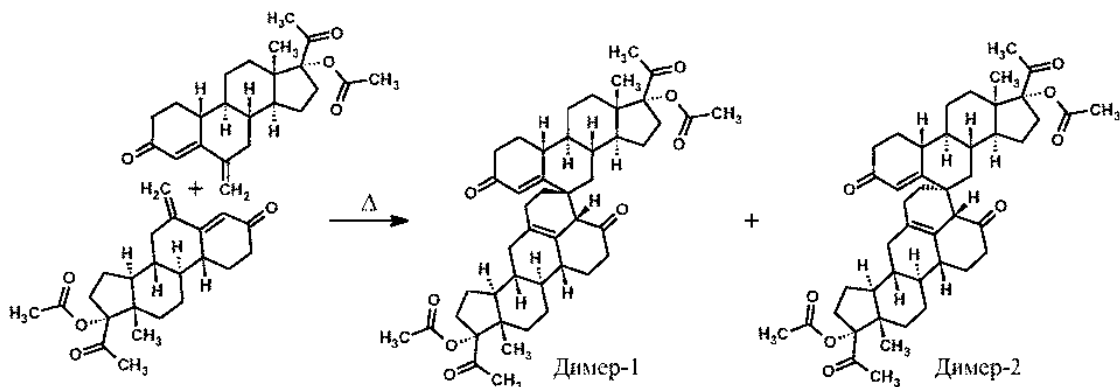
В экспериментальных примерах и в формуле изобретения этой заявки на патент 3-этоксис-6-метил-17 $\alpha$ -ацетокси-19-норpregн-3,5-диен-20-он указан в качестве исходного материала во всех пяти примерах. В противоположность этому, в настоящей заявке на патент изомеризацию проводят с использованием 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норpregн-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 WO 2006/077209 A1 описан синтез медрогестона, исходя из 17 $\alpha$ -метил-6-метил-19-норpregн-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 до 3 ч) 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-норpregн-ановый скелет, в химических реакциях ведут себя иначе, нежели соответствующие стероиды, содержащие pregн-ановый 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 pregн-ановый 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-метил-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 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 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 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 гидролизированных побочных продуктов), которые образовывались под влиянием Pd/C катализатора. 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.

Во время работы авторами изобретения неожиданно было обнаружено, что по сравнению с синтетами, 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-метилгестонорона ацетата формулы (II) в 10-100-кратный, предпочтительно 20-40-кратный объем этанолового раствора при температуре, лежащей в диапазоне от 50 до 78°C, предпочтительно от 70 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 до 15 мин, предпочтительно от 5 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.

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;

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 регулирование активности катализатора уксусной кислотой, благодаря чему можно минимизировать количество критических загрязнений и обеспечить устойчивость реакции вовремя масштабирования;

высокий выход (90,2%), достигнутый в партиях заводского масштаба, фармакопейное качество продукта (количество загрязнений уже в неочищенном продукте является настолько 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 $\alpha$ -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 см<sup>3</sup> уксусной кислоты к 400 см<sup>3</sup> этанола. Смесью нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72 до 75°C, затем добавили 10,0 г стероида 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 72 до 75°C, затем отфильтровали катализатор. Раствор стероида сконцентрировали в вакууме до объема, равного 100 см<sup>3</sup>, и добавили 250 см<sup>3</sup> воды. Полученную суспензию кристаллов охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. 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 см ацетона, полученную таким образом суспензию перемешивали в течение 2 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, затем добавили 28 см воды. Эту суспензию кристаллов перемешивали в течение 15 мин, охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 1 ч. Кристаллы отфильтровали, промыли 47 см воды и высушили продукт в вакууме.

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

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 799,7 МГц)  $\delta$ : 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 201,1 МГц)  $\delta$ : 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.

Масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS; от англ. high resolution mass spectrometry): 371,22170 (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>; расч. 371,22169). Tandemная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESI-MS-MS; от англ. electrospray ionization tandem mass spectrometry) (отн. инт. %, 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).

Пример 2. Синтез 17 $\alpha$ -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. Смесью нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72 до 75°C, затем добавили 4 кг стероида 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II) с использованием порошкового питателя. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 72 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 до 5°C, и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. 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 мин при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, затем добавили 11,2 л воды. Суспензию кристаллов перемешивали в течение 15 мин, затем охладил до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 до 5°C, и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 1 ч. 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 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4,6-диен-3,20-диона формулы (I).

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

Под азотом при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, добавили 1,0 г 10%-ного Pd/C катализатора и 0,5 см<sup>3</sup> уксусной кислоты к 400 см<sup>3</sup> этанола, затем к реакционной смеси при температуре, лежавшей в диапазоне от 20 до 25°C, добавили 10,0 г стероида 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона формулы (II). Реакционную смесь нагрели до температуры, лежавшей в диапазоне от 72 до 75°C, и перемешивали при этой температуре до завершения реакции, после чего отфильтровали катализатор. Раствор стероида сконцентрировали в вакууме до объема, равного 100 см, и добавили 250 см воды. Полученную суспензию кристаллов охладили до температуры, лежавшей в диапазоне от 0 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 4. Синтез димерных продуктов Дильса-Альдера.

Раствор 5 г 17 $\alpha$ -ацетокси-6-метил-19-норпрегна-4-ен-3,20-диона в 80 мл толуола нагревали с обратным холодильником под азотом в течение 12 ч. 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-1Н-спиро[бензо[fg]циклопента[а]антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетатом ("димер-2").

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 799,7 МГц)  $\delta$ : 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 201,1 МГц)  $\delta$ : 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 (C<sub>46</sub>H<sub>61</sub>O<sub>8</sub>; 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).

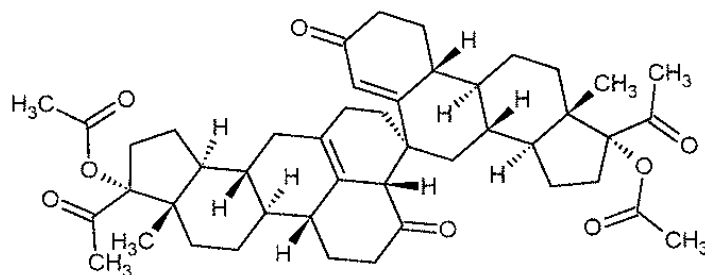
Раствор этилацетата, полученный после удаления димера-2 номегэстрола ацетата, сконцентрировали и полученный сухой остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием 150 г силикагеля и смеси дихлорметана и ацетона в качестве растворителя. Фракции, содержавшие продукт, сконцентрировали и сухой остаток перекристаллизовали из диэтилового эфира. (ТСХ: дихлорметан-ацетон = 9:1, Значение R<sub>f</sub>: 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-1Н-спиро[бензо[fg]циклопента[а]антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетатом ("димер-1").

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 799,7 МГц)  $\delta$ : 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).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 201,1 МГц)  $\delta$ : 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.

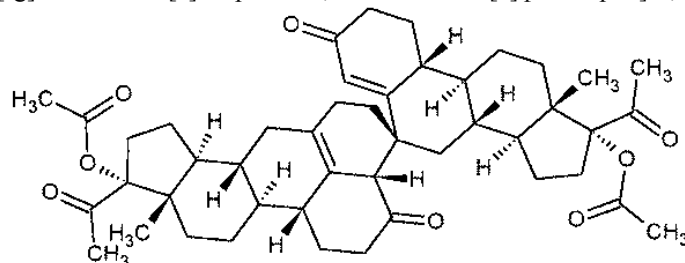
HRMS: 371,22170 (C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>; расч. 371,22169). ESI-MS-MS (отн. инт. %, cid=35%): 311(100); 293(12); 275(3); 269(4); 267(2); 251(7); 235(2); 209(7).

(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-1Н-спиро[бензо[fg]циклопента[а]антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетат



димер-2

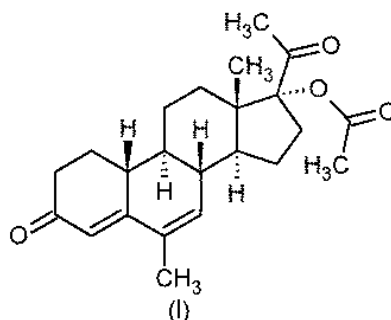
(3R,3aS,5aS,5bR,8'R,8aR,9R,9'S,10'R,12aR,12bS,13'S,14'S,17'R)-3,17'-диметил-3а,13'-диметил-3',8-диоксо-1',2,2',3,3',3а,4,5,5а,5b,6,7,7',8,8',8а,9',10,10',11,11', 12,12',12а,12b,13',14',15',16',17'-триаконтагидро-1Н-спиро[бензо[fg]циклопента[а]антрацен-9,6'-циклопента[а]фенантрен]-3,17'-диила диацетат



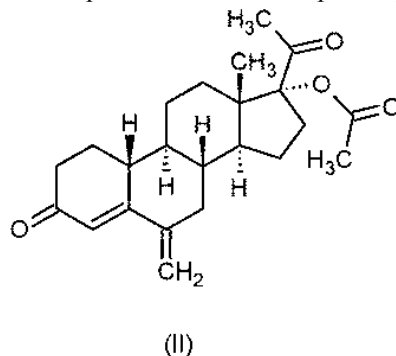
димер-1

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Способ синтеза номегэстрола ацетата формулы (I)



характеризующийся добавлением твердого исходного стероида формулы (II)



в этаноловый раствор при температуре от 50 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 мин, 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 до 25°C.

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.

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

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

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



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---