(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101622268 B
(45)授权公告日 2012.09.05

(21)申请号 200880006327.2
(22)申请日 2008.06.19
(30)优先权数据
P0700439 2007.06.27 HU
(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.08.27
(86)PCT申请的申请数据
PCT/HU2008/000073 2008.06.19
(87)PCT申请的公布数据
WO2009/001148 EN 2008.12.31
(73)专利权人 吉瑞工厂
地址 匈牙利布达佩斯
(72)发明人 J·伯迪 G·韦斯基 J·泽利斯 S·毛霍 C·森塔 J·索尔吉
(续)
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 袁志明
(51)Int.Cl.
C07J 21/00(2006.01)
C07J 41/00(2006.01) (续)
(56)对比文件
WO 9741145 A1,1997.11.06, 全文.
WO 0147945 A1,2001.07.05, 全文.
审查员 李莎莎

权利要求书 4 页 说明书 20 页

(54)发明名称

合成17-乙酰氧基-11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮的工业方法和该方法的关键中间体

(57)摘要

本发明涉及由式(II)的3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮合成已知的式(I)的17-乙酰氧基-11-β-[4-(二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮(下文称为CDB-4124)的方法。化合物CDB-4124属于抗激素类药。根据本发明的方法如下:i)用过氧化氢形成式(II)的3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮的5(10)位双键上的环氧化物;ii)得到的式(III)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5α-雌-9(11)-烯-17-酮的17位上原位形成的氰化氢的加成;iii)用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化形成的式(IV)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17α-羟基-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈的17位羟基;iv)使得到的式(V)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17-[三甲基-甲硅烷基-氧]-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈与溴化4-(二甲氨基)-苯基镁格氏试剂在CuCl存在下反应(Teutsch反应);v)用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化形成的式(VI)的11β-[4-(二甲基-氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5-羟基-17α-[三甲基甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈的5位羟基;vi)使得到的式(VII)的11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈与氢化二异丁基铝反应,并且在向反应混合物中添加酸之后;vii)水解三甲基甲硅烷基保护基团的同时,用原位形成的甲氧基-甲基格氏试剂甲氧基-甲基化得到的式(VIII)的11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛;viii)在二甲亚砜和强有机酸存在下用二环己基碳二亚胺氧化得到的式(IX)的17,20ξ-二羟基-11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮的20位羟基(Swern氧化),并且在特定情况下在进行色谱法纯化后;ix)在高氯酸存在下用乙酸酐乙酰化得到的式(X)的11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-17-羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮的17位羟基,并且在特定

[转续页]

CN 101622268 B

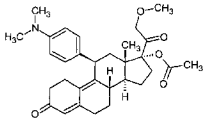
[接上页]

(72)发明人 Z·图巴 L·泰尔迪 C·摩尔纳
A·奥劳尼 Z·霍韦斯 G·鲍洛格

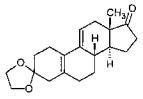
(51)Int.Cl.
C07J 51/00(2006.01)

(57)摘要

情况下,通过色谱法纯化得到的式(I)的7-乙酰氧基-11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮。本发明还涉及式(VII)和(VIII)的新中间体。

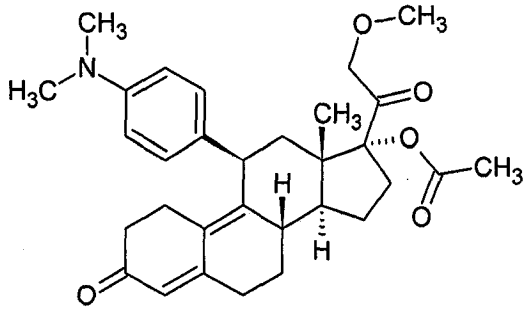


(I)

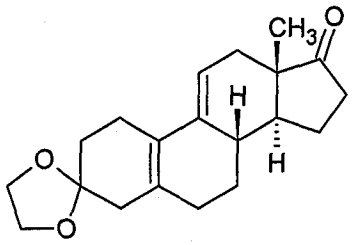


(II)

1. 一种由式 (II) 的 3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮合成式 (I) 的 17- 乙酰氧基 -11 β -[4-(二甲氨基)- 苯基]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮的工业方法,



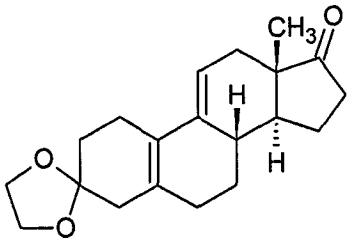
(I)



(II)

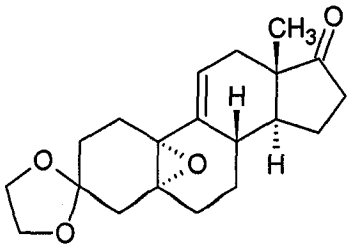
其特征为

i) 用过氧化氢在式 (II) 的 3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮的 5(10) 位双键上形成环氧化物



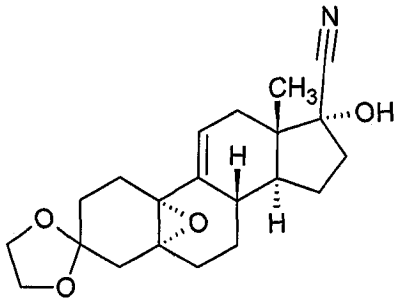
(II);

ii) 在得到的式 (III) 的 5,10 α - 环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-5 α - 雌 -9(11)- 烯 -17- 酮的 17 位上加成原位形成的氰化氢



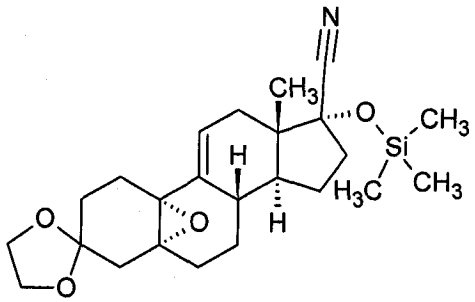
(III);

iii) 用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化所形成的式 (IV) 的 5,10 α - 环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-17 α - 羟基 -5 α - 雌 -9(11)- 烯 -17 β - 腈的 17 位羟基



(IV);

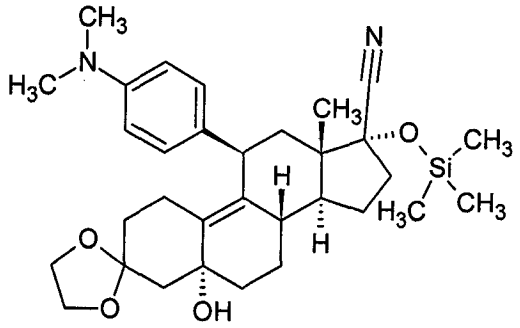
iv) 使得到的式 (V) 的 5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17-[三甲基-甲硅烷基-氧]-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈



(V)

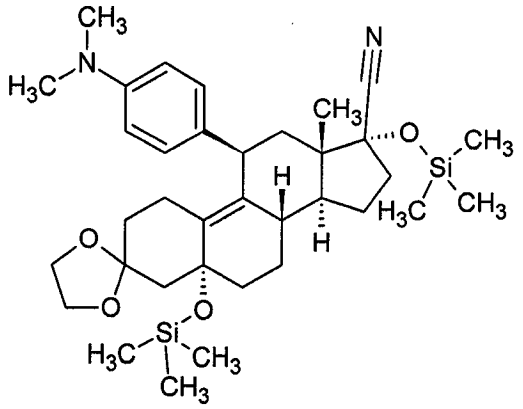
与溴化 4-(二甲氨基)-苯基镁格氏试剂在 CuCl 存在下反应；

v) 用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化所形成的式 (VI) 的 11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5-羟基-17α-[三甲基甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈的 5 位羟基



(VI);

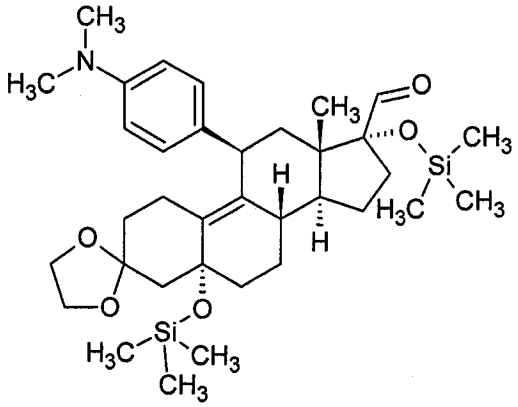
vi) 使得到的式 (VII) 的 11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈



(VII)

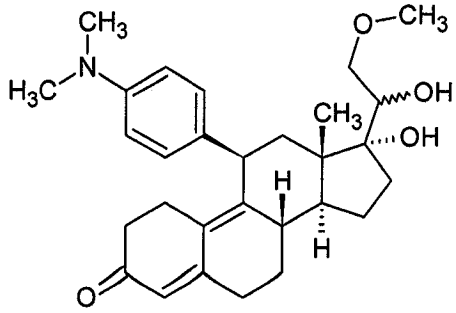
与氢化二异丁基铝反应，并且在向反应混合物中添加酸之后

vii) 在水解三甲基甲硅烷基保护基团同时，用原位形成的甲氧基－甲基格氏试剂甲氧基－甲基化所得到的式 (VIII) 的 11β－[4－(二甲氨基)－苯基]－3,3－[1,2－乙烷二基－二(氧)]－5,17α－二－[三甲基－甲硅烷基－(氧)]－5α－雌－9－烯－17β－甲醛



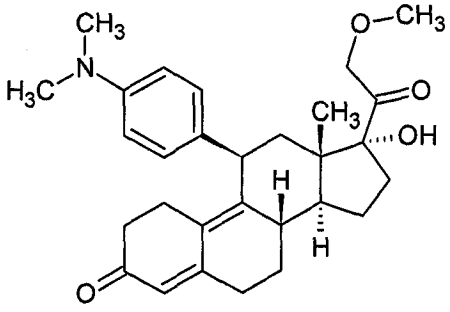
(VIII);

viii) 在二甲亚砜和三氟乙酸存在下用二环已基碳二亚胺氧化所得到的式 (IX) 的 17,20ξ－二羟基－11β－[4－(二甲氨基)－苯基]－21－甲氧基－19－去甲孕－4,9－二烯－3－酮的 20 位羟基，以及在特定情况下通过色谱法纯化后



(IX)

ix) 在高氯酸存在下用乙酸酐乙酰化所得到的式 (X) 的 11β－[4－(二甲氨基)－苯基]－17－羟基－21－甲氧基－19－去甲孕－4,9－二烯－3,20－二酮的 17 位羟基，



(X)

并且在特定情况下，通过色谱法纯化得到的式 (I) 的 7－乙酰氧基－11β－[4－(二甲氨基)－苯基)]－21－甲氧基－19－去甲孕－4,9－二烯－3,20－二酮。

2. 根据权利要求 1 的方法，其特征为在步骤 iv) 中，相对于式 (V) 的 5,10α－环氧－3,3－[1,2－乙烷二基－二(氧)]－17－[三甲基－甲硅烷基－氧]－5α－雌－9(11)－烯－17β－腈，使用 0.25±0.025 当量过量的溴化 4－(二甲氨基)－苯基镁格氏试剂。

3. 式 (VII) 的 11β－[4－(二甲氨基)－苯基]－3,3－[1,2－乙烷二基－二(氧)]－5,17α－二－[三甲基－甲硅烷基－(氧)]－5α－雌－9－烯－17β－腈。

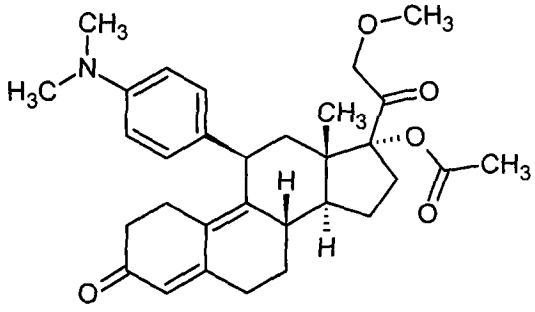
4. 式 (VIII) 的 11β－[4－(二甲氨基)－苯基]－3,3－[1,2－乙烷二基－二(氧)]－5,

17α－二－[三甲基－甲硅烷基－(氧)]-5α－雌－9-烯-17β－甲醛。

合成 17- 乙酰氧基 -11 β -[4-(二甲氨基)- 苯基]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮的工业方法和该方法的关键中间体

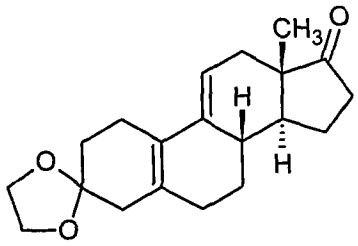
[0001] 本发明涉及由式 (II) 的 3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮 (下文称为酮式缩酮) 合成已知的式 (I) 的 17- 乙酰氧基 -11 β -[4-(二甲氨基)- 苯基]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 (下文称为 CDB-4124) 的方法,

[0002]



(I)

[0003]



(II)。

[0004] 化合物 CDB-4124 属于抗激素类药。抗激素类药在生物体中通过抑制激素的结合可使激素对靶器官结合部位的效应消失,因此由激素诱发的这些作用可通过施用抗激素药而被阻滞,所述激素例如雄性和雌性性激素或由肾上腺产生的激素。

[0005] 那些抑制孕酮合成或抑制其与受体结合的化合物可能用于避孕和那些孕酮在其中发生作用的病理性情况。

[0006] 一种理想的抗孕激素化合物 :

[0007] - 是特异性的 (其仅与将被阻滞的受体结合),

[0008] - 其对此受体具有高度亲和力,并且缓慢离解,

[0009] - 其不具有其它的生物学或药理学作用。

[0010] 临床使用的首个抗孕素描述于 1981[EP 57115] 中,其名称为米非司酮。自那以后合成了一些类似物,并检测了这些化合物的构效关系,尤其是选择性,主要是抗孕素和抗糖皮质激素活性的比例。目前,已知的抗孕激素化合物中没有一个完全满足选择性要求。

[0011] 化合物 CDB-4124 可根据本发明的方法合成,根据迄今为止进行的临床研究其是一种有希望的化合物,工业规模的经济型合成是有利的。

[0012] 文献中有一些式 (I) 的 CDB-4124 的实验室合成方法,不同之处在于原料或反应步骤的顺序。不同官能团的合成用相似的方法进行。这些合成方法的特征是通常它们未考虑

方法扩大规模的安全性条件，尤其是溶剂（反应介质）的可燃性，这些溶剂可能损害健康，以及一些试剂是昂贵的。

[0013] 首次合成的目的是合成足以进行药理学实验量的化合物。进一步开发是必要的，以提供治疗使用的化合物需要的纯度。经济型合成的工业实现通常修改初始方法或过程，或者其可能是改良的合成。

[0014] 化合物 CDB-4124 的首次合成描述于专利 WO 97/41145 中，其标题是 11β-和 21-取代的 19-去甲孕酮衍生物及其类似物的合成。这些化合物具有明显的抗孕激素活性。方案 3 举例说明了化合物 CDB-4124 的合成。

[0015] 合成的原料是 17α-[(溴甲基)-二甲基-甲硅烷基-氧]-3,3-[1,2-乙烷二基-二-(氧)]-5(10),9(11)-二烯-17β-腈，其可由市售购得的 3,3-[1,2-乙烷二基-二-(氧)]-17α-羟基-雌-5(10),9(11)-二烯-17β-腈 (Davos ChemicalInc., New Jersey) 通过将 17 位的羟基用 (溴甲基)-二甲基-甲硅烷基氯甲硅烷基化获得，收率 69.5%。纯化通过快速色谱法进行。

[0016] 原料与二异丙基酰胺锂在四氢呋喃溶液中于 -78℃反应，并且通过用乙酸乙酯萃取和用乙醚纯化进行产物的分离。得到的收率为 60.4%的 21-溴代化合物与乙酸钾 (99%) 反应，然后用碳酸氢钾水解，得到 21-羟基衍生物，收率 57.6%。

[0017] 为保护 3 和 20 位的酮基团，制备二-缩酮（收率 62.5%）。

[0018] 合成关键步骤 17α，21-二羟基衍生物（在 3 和 20 位被保护）的 21-单甲基化在 1 ：1 三甲基-氧鎓-(四氟-硼酸）盐和“质子-海绵”[1,8-二-(二甲氨基）萘]的混合物存在下进行。将得到的产物 -3,3 ;20 :20-二 [1,2-乙烷二基-二（氧)]-17-羟基 -21-甲氧基 -19-去甲孕 -5(10),9(11)-二烯-从二氯甲烷分离，收率 79%，并用于下一步骤中。

[0019] 得到的粗品 21-甲氧基衍生物的 5(10) 位双键上的环氧化物形成用过氧化氢在六氟丙酮三水合物存在下进行。根据 NMR 光谱学，得到的产物含有四种类型的环氧化物。（主产物是 5α，10α-环氧化物，收率 66%。）

[0020] 得到的环氧化物的粗品混合物用于经铜 (I) 离子催化的格氏反应。从乙醚溶液分离后，产物经快速柱色谱法纯化。11β-[4-(二甲氨基)-苯基]衍生物的二缩酮保护基团的水解用 3 ：1 三氟乙酸-水的混合物在四氢呋喃中进行。用二氯甲烷萃取、浓缩并用水处理油性残余物后，得到产物，收率 96.3%。

[0021] 合成的最后步骤是 17 位羟基的乙酰化，其与三氟醋酐和乙酸的混合物在二氯甲烷中在对甲苯磺酸催化剂存在下于 0℃进行。反应完成后，混合物用水稀释，用氢氧化铵溶液中和，用二氯甲烷萃取，并用盐水洗涤。将合并的有机层浓缩，并将残余物经快速柱色谱法纯化，得到化合物 CDB-4124，收率 75.8%。

[0022] 上述专利中描述的合成原料是 17α-[(溴甲基)-二甲基-甲硅烷基-氧]-3,3-[1,2-乙烷二基-二-(氧)]-5(10),9(11)-二烯-17β-腈，其由酮式缩酮通过添加氰离子随后经羟基的甲硅烷基化合成。将 17-甲硅烷基-氧-溴代化合物用二异丙基酰胺锂于 -78℃转化为 21-溴代衍生物。通过间接途径经几步将甲氧基引入 21 位 -21-溴代化合物、21-乙酰氧基衍生物-通过 21-羟基化合物-使用 6 当量（相对于原料）的三甲基-氧鎓-(四氟-硼酸）盐和“质子-海绵”一起 (SNAP 反应）。此方法步骤多且昂贵，除去过量

的“质子-海绵”较困难，在许多情况下需要多次纯化产物。5(10)位双键上的环氧化物形成导致-根据NMR光谱法-四种类型的环氧化物，其中仅有66％是需要的5α，10α-环氧化物。尽管事实上粗品产物含有约34％的不希望的产物（β-环氧化物），其还是用于格氏反应中。4-溴-二甲基苯胺在格氏反应中以5-倍过量使用，这有利于单甲基衍生物的形成和试剂的二聚反应，因此后处理过程和产物的分离很困难，产物的分离收率较低。根据关键的要点反应程序的第七步骤中的环氧化作用-生成粗品混合物-是不经济的。快速色谱法用于11-步合成的4个步骤中。在中间体的分离和纯化期间，乙醚用于几种情况，这在工业实现时是危险的。因为纯化步骤，终产物的收率降低，因此合成的总收率仅有3.22％。

[0023] 专利WO 01/47945的方案1和2进一步显示化合物CDB-4124合成的两个反应程序。

[0024] 两种合成的原料是3,3-[1,2-乙烷二基-二（氧）]-17α-羟基-雌-5(10),9(11)-二烯-17β-腈，其根据上文描述的方法甲硅烷基化，但是21-卤代衍生物-氯代和溴代-也在相同的反应混合物中合成。下一步，乙酰氧基代替溴原子和水解，与已知的方法相同。方案1中显示的另外步骤与前述专利描述的步骤相同。

[0025] 根据方案2，合成21-羟基衍生物的3-一缩酮衍生物，随后SNAP反应用于引入21-甲氧基官能团，并经四氢化铝酸锂还原20位的酮基（临时保护）。环氧化物的形成在得到的20-羟基衍生物的5(10)位进行。打开环氧化物环并除去缩酮基团与前述方法相同。碘-氧-苯甲酸用于20位羟基的再氧化。最后的步骤，17-乙酰氧基期望产物的合成，根据方案1中描述的方法进行。此合成以12步完成，总收率3.89％。

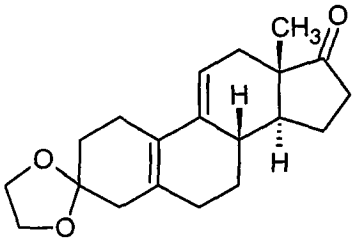
[0026] 尽管合成的前两步的组合是好的解决方法，但是例如过氧化物衍生物的形成-因为纯化步骤，其导致收率降低-在反应程序的后面阶段中不是最新的，是昂贵的。另外的不利的解决方法是快速色谱法用于纯化中间体和终产物。在一些情况下，产物的分离通过用乙醚处理进行，这不能用于大规模合成。甲氧基的引入在数步中进行-如前所述。除去SNAP反应中使用的“质子-海绵”仅可通过重复纯化完成。使用四氢化铝酸锂-其可用于20位氧代官能团的暂时保护-的还原在工业规模中是特别危险的。另外，20位氧代基团经碘-氧-苯甲酸氧化再生是昂贵的，因此其不适于工业实现。

[0027] 根据上述事实，没有已知的适于使用简单反应条件在工业规模下实现CDB-4124的合成的方法。我们的目标是仔细设计一种方法，其易于大规模使用，其工业实现是安全的、经济的，并且活性成分的纯度符合药典要求。

[0028] 令人意外地发现，以下方法满足上述要求：

[0029] i)用过氧化氢在式(II)的3,3-[1,2-乙烷二基-二（氧）]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮的5(10)位双键上形成环氧化物

[0030]

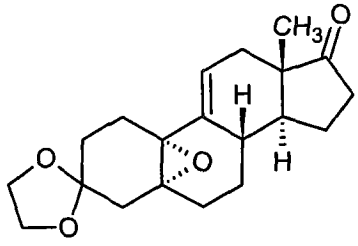


(II);

[0031] ii)在得到的式(III)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二

(氧)]-5α-雌-9(11)-烯-17-酮的17位上加成原位形成的氰化氢

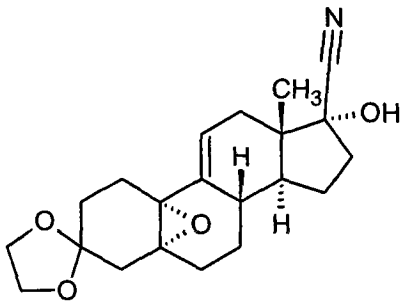
[0032]



(III)

[0033] iii)用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化形成的式(IV)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17α-羟基-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈17位的羟基

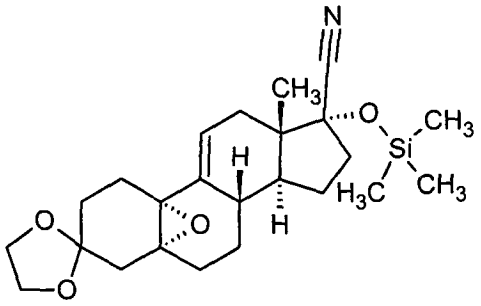
[0034]



(IV);

[0035] iv)使得到的式(V)的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17-[三甲基-甲硅烷基-氧]-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈

[0036]

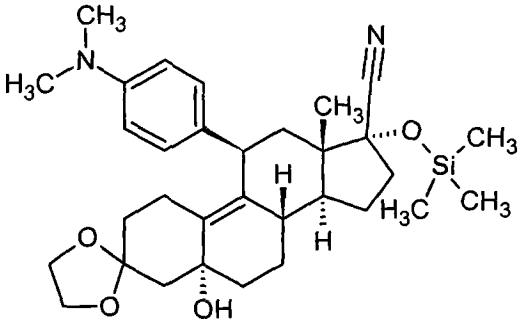


(V)

[0037] 与溴化4-(二甲氨基)-苯基镁格氏试剂在CuCl存在下反应(Teutsch反应);

[0038] v)用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化形成的式(VI)的11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5-羟基-17α-[三甲基甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈的5位羟基;

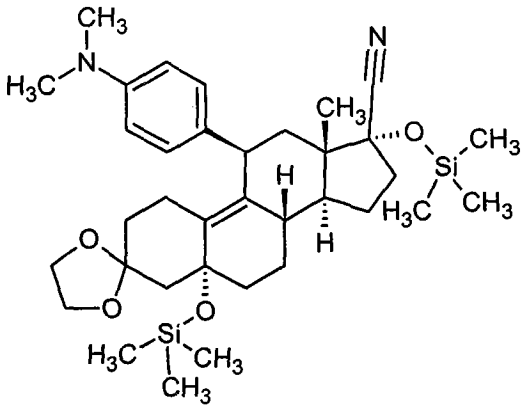
[0039]



(VI)

[0040] vi) 使得到的式 (VII) 的 11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-腈

[0041]

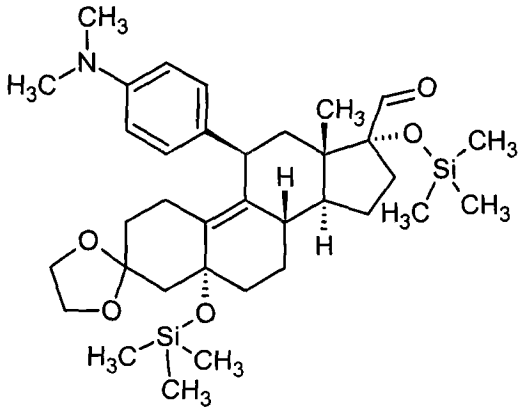


(VII)

[0042] 与氢化二异丁基铝反应,并且在向反应混合物中添加酸之后

[0043] vii) 在水解三甲基甲硅烷基保护基团同时,用原位形成的甲氧基-甲基格氏试剂甲氧基-甲基化得到的式 (VIII) 的 11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛

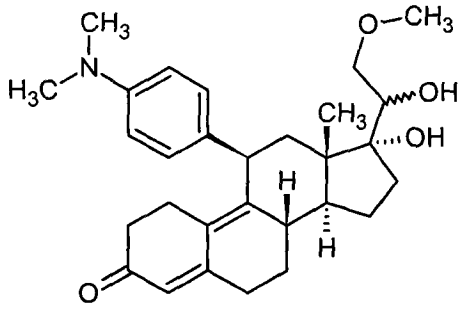
[0044]



(VIII);

[0045] viii) 用二环己基碳二亚胺在二甲亚砜和强有机酸存在下氧化得到的式 (IX) 的 17,20ξ-二羟基-11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮的 20 位羟基 (Swern 氧化反应),并且在特定情况下通过色谱法纯化后,

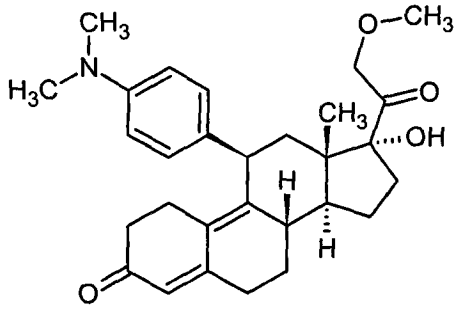
[0046]



(IX)

[0047] ix) 用乙酸酐在高氯酸存在下将得到的式 (X) 的 11β-[4-(二甲氨基)-苯基]-17-羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮 17 位的羟基乙酰化

[0048]



(X),

[0049] 并且在特定情况下通过色谱法纯化式 (I) 的 7- 乙酰氧基 -11β-[4-(二甲氨基)- 苯基)]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮。

[0050] 式 (II) 的酮式缩酮优选与 50％过氧化氢在干燥二氯甲烷中的溶液在吡啶和六氯丙酮存在下于 0-1℃反应 20-24 小时。反应完成后，混合物用二氯甲烷稀释，过量的过氧化氢被分解，分离有机层，水相用二氯甲烷萃取两次，合并的有机层用水洗涤，干燥并浓缩。油性残余物用 1 ： 3 乙酸乙酯 - 二异丙醚的混合物处理。

[0051] 得到的式 (III) 的酮式缩酮 - 环氧化物 - 根据 HPLC 其纯度是 98.8％并含有 95.3％的 5α，10α - 环氧化物 - 不进一步纯化即用于步骤 ii) 中。

[0052] 步骤 ii) 优选如下进行 ：将式 (III) 的酮式缩酮 - 环氧化物混悬于甲醇中，于 20-25℃添加粉状的氰化钾，然后小心加入乙酸后，将反应混合物温热至 50-55℃。将反应混合物历经 1 小时冷却至 20-25℃，然后在此温度下搅拌 5 小时。反应完成后，混合物用水稀释，搅拌 1 小时，并滤出沉淀的晶体式 (IV) 环氧 - 腈。此产物不进一步纯化即用于步骤 iii) 中。

[0053] 步骤 iii) 中，将式 (IV) 的环氧 - 腈优选在剧烈搅拌下溶解于二氯甲烷中，然后在干燥后检查含水量。将咪唑添加到干燥溶液中，并于 20-25℃历经 1 小时添加三甲基氯甲硅烷。反应完成后，溶液用二氯甲烷稀释，并通过添加水分解过量的三甲基氯甲硅烷。分离有机层，用水洗涤，干燥并浓缩。残余物从甲醇结晶，过滤并干燥。如此得到的式 (V) 的 TMSO- 腈 (73.3％) 不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0054] 步骤 iv) 中形成的式 (V) 的 TMSO- 腈优选以下面的途径反应。首先将镁和 1,2- 二溴 - 乙烷添加到干燥的四氢呋喃中。反应混合物的温度开始升高，表明活化的效应。然后，将 4- 溴 - 二甲基 - 苯胺和少量的 1,2- 二溴 - 乙烷在干燥四氢呋喃中的溶液及甲苯添加到搅拌的含有镁 (格氏试剂) 的反应混合物中。反应混合物的回流表明活化的效应。然后，将 CuCl 添加到格氏试剂溶液中，并且搅拌 5 分钟后，将混合物冷却至 8-13℃。添加 TMSO- 腈在二氯甲烷中的溶液，保持温度在 10-15℃之间。反应完成后，将混合物添加到搅拌并冷却的含有碱土金属焦亚硫酸盐 (alkali metal pirosulfite) 的 10％氯化铵溶液中。将温热的溶液冷却至室温，用二氯甲烷稀释，分离有机层，并且水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤，用硅胶处理，经无水硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。残余物从甲醇结晶。将晶体产物分离并干燥。得到的式 (VI) 的 A-TMSO- 腈 (80.79％) 不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0055] 步骤 v) 优选如下进行 ：得到的式 (VI) 的 A-TMSO- 腈于 20-25℃溶解于二氯甲烷中，然后在添加咪唑后，5 位的羟基用三甲基氯甲硅烷甲硅烷基化。反应时间约为 2 小时，然后混合物用二氯甲烷和水稀释，分离有机层，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残

余物用甲醇处理，滤出得到的晶体式 (VII) 的 A- 二 -TMSO- 腈 (89.09％) 并干燥。其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0056] 步骤 vi) 中，将得到的式 (VII) 的 A- 二 -TMSO- 腈溶解于甲基 - 叔丁基 - 醚和四氢呋喃的混合物中，冷却至 (-15)-(-20)℃，添加 1MDIBAL-H(氢化二异丁基铝) 的环己烷溶液，历经约 30 分钟，同时保持温度，然后将反应混合物在此温度下再搅拌 1 小时。反应完成后，于 (-5)-(-10)℃添加 2 ： 1 水和乙酸的混合物，然后将混合物搅拌 20 分钟。分离有机层，用水、0.3M 碳酸氢钠溶液和水洗涤。有机层于 40-45℃浓缩，不干燥，将残余物溶解于甲醇中，并浓缩至指定的体积 (参见实施例)。将晶体悬浮液冷却至 5-10℃，1 次静置后过滤，用 0-(-5)℃的甲醇洗涤并干燥。得到的式 (VIII) 的 A- 二 -TMSO- 甲醛 (83.6％) 不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0057] 将步骤 vii) 中得到的式 (VIII) 的 A- 二 -TMSO- 甲醛转化为具有链延长的 21- 甲氧基衍生物。这通过如上所述在干燥四氢呋喃中用 1,2- 二溴 - 乙烷活化镁屑进行，然后添加氯化汞 (II) 以形成汞合金。混合物用甲苯稀释，然后如实施例 7、8 和 19 所述检查汞合金的活性。检查试剂的活性后，加入甲氧基 - 甲基氯的甲苯溶液。与此同时，将 A- 二 -TMSO- 甲醛溶解于甲苯中，并将溶液于 0-5℃历经 30 分钟添加到汞合金溶液中。反应完成后，将混合物添加到 1M 硫酸氢钾水溶液中，维持温度低于 30℃。搅拌 2 小时后，分离各层，将水相添加到 1M 碳酸氢钠溶液和二氯甲烷的混合物中，并搅拌 10-15 分钟。分离有机层，水相用二氯甲烷萃取，将合并的有机层干燥，用活性碳处理，过滤并浓缩。残余物是式 (IX) 的固体二醇 (84.1％)，其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0058] 得到的式 (IX) 二醇根据本发明的步骤 viii) 进一步反应。其优选溶解于干燥甲苯中，并且在氮气下，于 20-25℃添加二甲亚砜、吡啶和三氟乙酸。然后，将二环己基碳二亚胺的甲苯溶液添加到混合物中 (Swern 氧化作用)。反应混合物于 40℃搅拌 2 小时，然后冷却至 20-25℃，并添加 1M 硫酸氢钾水溶液。搅拌 30 分钟后，滤出沉淀的晶体化合物，并用 1M 硫酸氢钾水溶液洗涤。分离滤液的两相，将水相添加到 1M 氢氧化钠溶液中，滤出析出的粗品产物，用水洗涤并干燥。得到的式 (X) 酮 (79.5％) 纯化后用于下一步骤中。

[0059] 符合治疗应用的纯度要求的纯净式 (I) 的 CDB-4124 的合成，含有两个 HPLC 纯化步骤。第一步是纯化式 (X) 酮。纯化的式 (X) 酮的乙酰化导致粗品 CDB-4124，后者经 HPLC 纯化得到 99％纯度的活性成分。

[0060] 式 (X) 酮和粗品 CDB-4124 的色谱分析优选使用硅胶作为床和 53 ： 35 ： 12 环己烷 - 甲基叔丁基醚 - 丙酮混合物作为洗脱液在实验室和工业过程中均可进行。也可使用正己烷和正庚烷代替环己烷。洗脱液中溶剂成分的比例可在定义的限度 (环己烷、正己烷、正庚烷 :40-60％ ;甲基叔丁基醚 :25-45％ ;丙酮 :10-20％) 之内变化。

[0061] 步骤 viii) 结束时，式 (X) 酮优选以下方法纯化 :硅胶吸附剂 (ZEOPREP C-GEL C-490L，由 ZEOCHEM 制造 ;15-35μm 的粒径 ;床长约 60 厘米) 用匀浆填充法填充于 HPLC 柱中，并将柱用洗脱液 (53 ： 35 ： 12 环己烷 - 甲基叔丁基醚 - 丙酮混合物) 平衡。粗品式 (X) 酮溶解于丙酮和甲基叔丁基醚的混合物中，并将环己烷添加到溶液中。将如此得到的溶液过滤，并注入柱中。使用 UV 检测。分离第一级分，并收集和浓缩含有纯净化合物的级分。根据其它方法，浓缩级分后，将二氯甲烷从残余物中馏出，并将产物溶解于二氯甲烷中。两种情况下杂质的含量 :低于 4％。此二氯甲烷溶液可用于下一步骤中。

[0062] 式(I)的CDB-4124根据本发明步骤ix)由纯化的式(X)酮使用乙酸酐在高氯酸存在下合成:将70%高氯酸以这样的速度添加到搅拌并冷却的((-20)-(-25)℃)乙酸酐中,即维持温度低于(-15)℃。然后,添加纯化的式(X)的11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17-羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮的二氯甲烷溶液。反应完成后,混合物用二氯甲烷稀释,冷却至(-10)℃,并添加水以分解乙酸酐。混合物的pH通过添加氢氧化铵溶液调节至7-8。然后,分离水相,用二氯甲烷萃取,合并的有机层用水洗涤,干燥并浓缩。得到的粗品终产物,式(I)的CDB-4124,根据上文所述方法经HPLC纯化。

[0063] 与已知的方法比较,本发明方法的优点可概括如下:

[0064] a)合成的原料[式(II)酮式缩酮]可由雌-4-烯-3,17-二酮通过已知的方法很容易合成。

[0065] b)根据我们的方法,5(10)位双键上的环氧化物形成是合成的第一步骤。由形成的环氧化物异构体混合物中,仅有5α,10α-环氧化物导致希望的化合物,因此其它异构体是无用的产物。根据我们的方法,导致物质大量损失的这一步骤在反应程序的开始就进行,因此物质的损失来自原料,并不是来自后面步骤的中间体,这是非常有价值的。本发明的方法是更经济的。在已知方法的反应程序的后面步骤中,进行的环氧化作用步骤的另外缺点是纯化得到的化合物更困难。

[0066] c)根据我们的方法,在两步骤中引入战略上重要的21-甲氧基通过式(VII)和(VIII)的新型中间体。式(VII)新型中间体的应用使得可能形成21位醛基,并且得到的新型式(VIII)化合物确保简单且工业适用地在21位引入甲氧基。甲硅烷基化的式(VII)氰醇与DIBAL-H的环已烷溶液反应得到式(VIII)的A-二-TMSO-甲醛,其与甲氧基-甲基氯或甲氧基-甲基溴在格氏类型反应中反应得到式(IX)二醇。通过Swern氧化作用-而不是碘代-氧-苯甲酸(其根据所述文献使用)进行-使用二环已基碳二亚胺,在二甲亚砜和强有机酸存在下,将在格氏反应中形成的20-羟基衍生物氧化为20-酮衍生物。本发明的优点是应用的试剂是稳定的且其使用是经济的。

[0067] d)文献所述方法的原料是甲硅烷基化氰醇,由其通过四个步骤合成21-甲氧基衍生物-因此以间接的方式合成。用二异丙基酰胺锂于-78℃将氰醇转化为21-氯或21-溴衍生物,然后卤素取代基被乙酰氧基置换,将后者水解得到21-羟基衍生物,其与三甲基-氧鎓-四氟硼酸盐(使用“质子-海绵”)在SNAP反应中反应,得到21-甲氧基衍生物。

[0068] e)在本发明的方法中没有危险试剂如氢化铝锂,以及非常易燃的溶剂如乙醚。

[0069] f)本发明方法的其它优点是在多数情况下形成的中间体足够纯净,不纯化即用于下一步骤中。

[0070] g)尽管通过色谱法的纯化仅在本发明的最后两步中使用,但是得到的活性成分CDB-4124的纯度是99%,其符合治疗应用的要求。

[0071] h)本发明方法的其它优点是各个反应步骤的收率高(48.65%;73.36%;80.79%;89.09%;83.6%;84.1%;99.56%;83.78%)。11-步合成的总收率是8.23%,与已知方法的总收率(3.22%和3.89%)形成鲜明对比。

[0072] i)本发明方法的一些反应步骤中使用的反应条件不同于已知方法中使用的反应条件,因此得到的产物的收率和纯度更高。例如,格氏反应中-11位的取代-甾类原料和4-溴-二甲基-苯胺的比率为1:1.25,与已知的方法中使用的1:5形成鲜明对比。反

应的这种途径实现是更不昂贵的，并且产物的分离更容易，因为形成的杂质更少。

[0073] 通过以下非限制性的实施例举例说明根据本发明的方法。

[0074] 实施例 1

[0075] 5,10α－环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基－二（氧）]-5α－雌 -9(11)- 烯 -17- 酮［式 (III) 化合物］

[0076] 在氮气下，将 3,3-[1,2- 乙烷二基－二（氧）]- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮 (46.7g,149mmol) 在剧烈搅拌下溶解于吡啶 (2.46ml,0.2mol- 当量）和二氯甲烷 (234ml) 的混合物中，将溶液冷却至 (-6)-(-8)℃。添加六氯丙酮 (5.46ml,35.95mmol) 后，将 0-(-2)℃的 50％过氧化氢 (60ml,1058mmol) 以维持温度低于 0℃的速率添加到搅拌的溶液中。将反应混合物于 1-(-1)℃搅拌 20-24 小时，然后用 0-5℃的二氯甲烷 (390ml) 稀释，过量过氧化氢通过添加硫代硫酸钠五水合物 (327g,1318mmol,8.87mol- 当量）在冰冷的水 (1500ml) 中的溶液分解。将反应混合物搅拌 1.5 小时，然后分离有机相。水相用二氯甲烷萃取，合并的有机层用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。油性残余物从含有 0.1％吡啶的 1 ： 3 乙酸乙酯－二异丙醚混合物 (435ml) 结晶。将如此得到的产物干燥，得到 23.87 克 (48.66％）的标题化合物。标题化合物的纯度是 98.5-98.8％（经 HPLC 测定）；其包含 95.3％的 α－环氧化物。

[0077] 熔点：153-155℃。

[0078] $[\alpha]_D^{25} = \mathbf{127.5}\ ^\circ$ (c ＝ 1％，氯仿）

[0079] NMR：^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm))：0.88(3H, d,18-CH_3)；1.91(1H, dd, Hx-4)；2.17(1H, d, Hy-4)；3.86-3.98(4H, m, O-CH_2-CH_2-O)；6.05(1H, m, H-11)

[0080] ^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm))：14.8(C-18)；40.3(C-4)；60.1(C-10)；61.6(C-5)；64.1&64.3(O-CH_2-CH_2-O)；107.0(C-3)；125.7(C-11)；136.7(C-9)；221.1(C-17)

[0081] 实施例 2

[0082] 5,10α－环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基－二（氧）]-17α－羟基 -5α－雌 -9(11)- 烯 -17β－腈［式 (IV) 化合物］

[0083] 将实施例 1 中得到的 5,10α－环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基－二（氧）]-5α－雌 -9(11)- 烯 -17- 酮 (33g,0.1mol) 混悬于甲醇 (132ml) 中，然后于 20-25℃添加粉状的氰化钾 (19.5g,0.3mol)。小心添加乙酸 (11.5ml,0.2mol) 后，将非均质的反应混合物历经 15 分钟温热至 55℃，然后历经 1 小时冷却至 25℃，并在此温度下再搅拌 5 小时。反应完成后，历经 30 分钟添加水 (132ml)，将得到的晶体产物过滤，用水洗涤，并不经干燥用于下一步骤中。干燥样品的熔点：143-144℃。

[0084] $[\alpha]_D^{25} = \mathbf{+13.5}^\circ$ (c ＝ 1％，氯仿）

[0085] NMR：^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm))：0.93(3H, s,18-CH_3)；3.09(1H, s, OH)；3.86&3.98(4H, m, O-CH_2-CH_2-O)；6.07(1H, m, H-11)

[0086] ^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm))：16.8(C-18)；60.2(C-10)；61.9(C-5)；64.0&64.2(O-CH_2-CH_2-O)；77.3(C-17)；106.9(C-3)；120.7(C-20)；125.9(C-11)；135.7(C-9)

[0087] 实施例 3

[0088] 5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17α-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈[式(V)化合物]

[0089] 实施例2中得到的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17α-羟基-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈在剧烈搅拌下溶解于二氯甲烷(300ml)中,溶液经无水硫酸钠干燥,然后从溶液蒸馏出200ml的二氯甲烷。将咪唑(10.1g,0.148mol)添加到如此得到的溶液中,然后,于20-25℃历经20分钟逐滴加入三甲基氯甲硅烷(15.5ml,0-121mol)。搅拌1小时后,溶液用二氯甲烷(66ml)和水(66ml)稀释。分离有机层,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用甲醇(60ml)处理,冷却至0℃,将析出的晶体产物过滤,用0℃的甲醇洗涤,并于40℃真空干燥,得到31.5克(73.36%)的标题化合物。此产物用于下一反应步骤中。

[0090] 熔点:167-170℃

[0091] $[\alpha]_D^{25} = +12.5°$ (c = 1%,氯仿)

[0092] NMR:^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$(TMS), δ(ppm)):0.15(9H, s,17-O-Si$(CH_3)_3$);0.83(3H, d,18-CH_3);1.83(1H, dd, H_x-4);2.08(1H, d, H_y-4);3.76-3.94(4H, m, O-CH_2-CH_2-O);6.01(1H,m,H-11)

[0093] ^{13}C NMR(75MHz, $CDCl_3$(TMS), δ(ppm)):0.9(17-O-Si$(CH_3)_3$);16.3(C-18);40.1(C-4);59.9(C-10);61.5(C-5);63.9&64.1(O-CH_2-CH_2-O);78.2(C-17);106.8(C-3);120.5(C-20);126.3(C-11);135.4(C-9)

[0094] 实施例4

[0095] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5-羟基-17α-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9-烯-17β-腈[式(VI)化合物]

[0096] 在氮气下,将镁屑(3.3g,0.136mol)、干燥四氢呋喃(24ml)和1,2-二溴-乙烷(0.12ml,0.00131mol)于20-25℃添加到装配有搅拌器、温度计、滴液漏斗、气体进口和出口的烧瓶中。搅拌5-10分钟后,温度开始上升,表明活化效应。

[0097] 同时于25℃在氮下制备以下溶液:干燥四氢呋喃(15ml)、干燥甲苯(84ml)、4-溴-N,N-二甲基-苯胺(25g,0.125mol)和1,2-二溴-乙烷(0.16ml,0.00186mol)。将2ml的此溶液添加到含有镁屑的溶液中,将如此得到的搅拌的反应混合物温热至60℃。如果反应混合物强烈回流,表明活化效应,那么将剩余的4-溴-N,N-二甲基-苯胺溶液在冷却后逐滴加入,并且在冷却下将温度于14-16℃再维持2小时。

[0098] 将氯化铜(I)(0.4g,4.04mmol)添加到得到的格氏试剂溶液中,然后反应混合物于20-25℃搅拌5分钟。冷却至8-13℃后,将在二氯甲烷(180ml)中的5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-17α-[(三甲基甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9(11)-烯-17β-腈(42.96g,0.1mol)以维持温度于10-15℃的速度逐滴添加到搅拌并冷却的溶液中。然后,停止冷却,并将反应混合物再搅拌4小时。

[0099] 反应完成后,将混合物添加到剧烈搅拌的包含焦亚硫酸钠(0.4g,2.1mmol)的氯化铵溶液(100ml,10%水溶液)中,用二氯甲烷(100ml)稀释,搅拌并沉积。分离有机层后,水相用二氯甲烷萃取,合并的有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物从甲醇重结晶,得到44.5克(80.79%)的标题化合物。

[0100] 熔点:243-256℃。

[0101] $[\alpha]_D^{25} = -12.4°$ (c = 1%,氯仿)

[0102] NMR:^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm)):0.24(9H, s,17-O-Si$(CH_3)_3$);0.55(3H, s,18-CH_3);1.67(1H, d, H_x-4);2.02(1H, dd, H_y-4);2.91(6H, s, N-CH_3);3.87-4.07(4H, m, O-CH_2-CH_2-O);4.29(1H, d, H-11);4.42(1H, d, OH);6.64(2H, m, H-3'&H-5');7.05(2H,m,H-2'&H-6')

[0103] ^{13}C NMR(75MHz, $CDCl_3$(TMS), δ (ppm)):1.1(17-O-Si$(CH_3)_3$);16.9(C-18);38.8(C-11);40.7(N-CH_3);47.5(C-4);64.1&64.5(O-CH_2-CH_2-O);70.1(C-5);78.9(C-17);108.8(C-3);112.6(C-3'&C-5');121.0(C-20);127.6(C-2'&C-6');133.9,134.0,134.1(C-9,C-10,C-1');148.4(C-4')

[0104] 如此得到的产物不进一步纯化即用于下一步骤。

[0105] 实施例 5

[0106] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9-烯-17β-腈[式(VII)化合物]

[0107] 将 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5-羟基-17α-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9-烯-17β-腈(55g,0.1mol)和咪唑(10.2g,0.15mol)在搅拌下于 20-25℃溶解于二氯甲烷(225ml)中。三甲基氯甲硅烷(15.75ml,0.123mol)历经 20 分钟逐滴添加到此溶液中。添加试剂期间,咪唑盐酸盐开始析出,表明反应进行。搅拌 2 小时后,反应混合物用二氯甲烷(100ml)和水(100ml)稀释,搅拌几分钟,沉积,然后分离有机层,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物从甲醇结晶,将过滤的产物在真空中干燥,得到 55.5 克(89.09%)的标题化合物。

[0108] 熔点:164-166℃。

[0109] $[\alpha]_D^{25} = +14.7°$ (c = 1%,氯仿)

[0110] NMR:^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)):0.11(9H, s,17-O-Si$(CH_3)_3$);0.22(9H, s,5-O-Si$(CH_3)_3$);0.45(3H, s,18-CH_3);1.63(1H, d, H_x-4);2.07(1H, dd, H_y-4);2.84(6H, s, N-CH_3);3.65-3.90(4H, m, O-CH_2-CH_2-O);4.21(1H, d, H-11);6.64(2H, m, H-3'&H-5');7.03(2H,m,H-2'&H-6')

[0111] ^{13}C NMR(75MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)):0.9(17-O-Si$(CH_3)_3$);2.5(5-O-Si$(CH_3)_3$);16.7(C-18);37.8(C-11);40.1(N-CH_3);48.6(C-4);62.7&64.0(O-CH_2-CH_2-O);73.0(C-5);78.5(C-17);107.6(C-3);112.3(C-3'&C-5');120.7(C-20);127.4(C-2'&C-6');132.3,133.2,134.9(C-9,C-10,C-1');148.1(C-4')

[0112] 实施例 6

[0113] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-3,3-[1,2-乙烷二基-二(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛[式(VIII)化合物]

[0114] 在氮气下,将 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-3,3-[1,2-乙烷二基-二-(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基)-氧]-5α-雌-9-烯-17β-腈(40g,62.4mmol)溶解于甲基叔丁基醚(220ml)和四氢呋喃(17ml)的混合物中。将溶液冷却至(-15)-(-20)℃,然后于(-15)-(-20)℃历经 30 分钟添加 1MDIBAL-H(氢化二异丁基铝)的环己烷(160ml)溶液。将反应混合物搅拌 1 小时,然后在剧烈搅拌下在氮气下历经 15-20 分钟添加(-5)-(-10)℃的水(160ml)和乙酸(80ml)混合物。如此得到的反应混合物于 20-25℃搅拌 30 分钟,然后

分离有机层，用水（200ml）、0.3M 碳酸氢钠溶液（2×200ml）和水（200ml）洗涤。有机层未干燥，在真空中于 40-45℃浓缩。将残余物溶解于甲醇（140ml）中，并在真空中浓缩至 30ml 体积。将得到的晶体混悬液冷却至 5-10℃，静置 1 小时后过滤，洗涤并在真空中低于 60℃干燥，得到 33.6 克（83.6％）的标题化合物，其用于下一步骤中。

[0115] 熔点：154-158℃。

[0116] $[\alpha]_D^{25} = +7.7°$（c = 1％，氯仿）。

[0117] NMR：^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：0.12(9H，s，17-O-Si$(CH_3)_3$)；0.19(9H，s，5-O-Si$(CH_3)_3$)；0.33(3H，s，18-CH_3)；2.88(6H，s，N-CH_3)；3.86&3.98(4H，m，O-CH_2-CH_2-O)；4.21(1H，m，H-11)；6.61(2H，m，H-3'&H-5')；7.00(2H，m，H-2'&H-6')；9.56(1H，s，H-20)

[0118] ^{13}C NMR(125MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：1.9(17-O-Si$(CH_3)_3$)；2.6(5-O-Si$(CH_3)_3$)；15.7(C-18)；38.8(C-11)；40.7(N-CH_3)；63.4&64.4(O-CH_2-CH_2-O)；73.7(C-5)；91.1(C-17)；108.5(C-3)；112.8(C-3'&C-5')；127.6(C-2'&C-6')；133.6(C-10)；134.3(C-1')；135.9(C-9)；148.3(C-4')；203.3(C-20)

[0119] 实施例 7

[0120] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17,20ξ-二羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮［式（IX）化合物］

[0121] 在氮气下，将镁屑（4.2g，173mmol）、干燥四氢呋喃（60ml）和 1,2-二溴-乙烷（2.4ml，28mmol）于 20-25℃添加到装配有搅拌器、温度计、滴液漏斗、回流冷凝器、气体进口和出口的 500ml 的 4-颈烧瓶中。搅拌几分钟后，混合物达到回流温度。然后，将反应混合物冷却至 35-40℃，并添加氯化汞（II）(0.23g，0.85mmol)，搅拌 15 分钟后，将混合物冷却至 20-25℃，并添加干燥甲苯（20ml）。将甲氧基甲基氯（12.8ml，168mmol）溶解于干燥甲苯（50ml）中，将 6ml 如此得到的溶液添加到 4-颈烧瓶中的混合物中。数分钟后，反应混合物的温度升至 35℃。将反应混合物冷却至 0-(-5)℃，并历经 2-2.5 小时添加剩余的甲氧基甲基氯的甲苯溶液，同时维持温度于 0-(-5)℃。完成添加后，历经 1 小时加入 11β-[(4-二甲氨基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙烷二基)-二(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛（20.0g，32mmol）的干燥甲苯（80ml）溶液，同时维持温度于 0-(-5)℃。反应完成后，将反应混合物以维持温度低于 30℃的速率添加到 1M 硫酸氢钾水溶液（200ml）中。混合物于 20-25℃搅拌 2 小时，然后分离有机层，并用 1M 硫酸氢钾（1×10ml）洗涤。将合并的水相添加到搅拌的 1M 碳酸氢钠溶液（225ml）和二氯甲烷（75ml）的混合物中。搅拌 10-15 分钟后，分离有机层。水相用二氯甲烷（5×50ml）萃取，合并的有机层经无水硫酸钠干燥（2g)，过滤，用二氯甲烷（2×20ml）洗涤，并将滤液和活性碳（2.5g）搅拌 10 分钟。滤出活性碳，用二氯甲烷（2×20ml）洗涤，并将滤液浓缩，得到 12.51 克（84.1％）的标题化合物。

[0122] 熔点：105℃（变软）。

[0123] $[\alpha]_D^{25} = +157.7°$（c = 1％，二氯甲烷）

[0124] NMR：^{1}H NMR((主要非对映体)，500MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：0.49(3H，s，18-CH_3)；2.91(6H，s，N-CH_3)；3.37(3H，s，O-CH_3)；3.49(1H，m，H_x-21)；3.57(1H，m，H_y-21)；3.81(1H,m,H-20)；4.30(1H,m,H-11)；5.73(1H,s,H-4)；6.67(2H,m,H-3'&H-5')；7.04(2H,

m,H-2’&H-6’)

[0125] ^{13}C NMR((主要非对映体),125MHz,$CDCl_3$(TMS),δ(ppm)):16.5(C-18);39.5(C-11);40.7(N-CH_3);59.2(O-CH_3);71.9(C-20);74.9(C-21);84.4(C-17);112.8(C-3’&C-5’);122.5(C-4);127.6(C-2’&C-6’);128.6(C-10);132.0(C-1’);147.2(C-9);148.5(C-4’);157.1(C-5);199.7(C-3)

[0126] 实施例 8

[0127] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17,20ξ-二羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮[式(IX)化合物]

[0128] 在氮气下,将镁屑(4.2g,173mmol)、干燥四氢呋喃(60ml)和1,2-二溴-乙烷(2.4ml,28mmol)于20-25℃添加到装配有搅拌器、温度计、滴液漏斗、回流冷凝器、气体进口和出口的500ml的4-颈烧瓶中。搅拌几分钟后,混合物达到回流温度。然后,将反应混合物冷却至35-40℃,并添加氯化汞(II)(0.23g,0.85mmol),搅拌15分钟后,混合物冷却至20-25℃,并添加干燥甲苯(20ml)。将甲氧基甲基溴(13.7ml,168mmol)溶解于干燥甲苯(50ml)中,并将6ml如此得到的溶液添加到4-颈烧瓶中的混合物中。数分钟后,反应混合物的温度升至30-35℃。将反应混合物冷却至10-15℃,并历经2-2.5小时添加剩余的甲氧基甲基溴的甲苯溶液,同时维持温度于10-15℃。添加完成后,历经1小时加入11β-[(4-二甲氨基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙烷二基)-二(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛(20.0g,32mmol)的干燥甲苯(80ml)溶液,同时维持温度于10-15℃。反应完成后,将反应混合物以维持温度低于30℃的速率添加到1M硫酸氢钾水溶液(200ml)中。将混合物于20-25℃搅拌2小时,然后分离有机层,并用1M硫酸氢钾(1×10ml)洗涤。将合并的水相添加到搅拌的1M碳酸氢钠溶液(225ml)和二氯甲烷(75ml)的混合物中。搅拌10-15分钟后,分离有机层。水相用二氯甲烷萃取(5×50ml),合并的有机层经无水硫酸钠(2g)干燥,过滤,用二氯甲烷(2×20ml)洗涤,将滤液和活性碳(2.5g)搅拌10分钟。将活性碳滤出,用二氯甲烷(2×20ml)洗涤,并将滤液浓缩,得到10.76克(72.3%)的标题化合物。

[0129] 产品的少量样品与正戊烷搅拌,熔点:105℃(玻璃结构,变软)。

[0130] $[\alpha]_D^{25} = +157.7°$(c = 1%,二氯甲烷)

[0131] 实施例 9

[0132] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17-羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(X)化合物]

[0133] 在氮气下,将17,20ξ-二羟基-11β-[(4-二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮(11.94g,25.7mmol)和干燥甲苯(68ml)添加到装配有搅拌器、温度计、滴液漏斗、回流冷凝器、气体进口和出口的500ml的4-颈烧瓶中。将干燥二甲亚砜(9.9ml,139.5mmol)、吡啶(2.9ml,36.0mmol)和三氟乙酸(0.99ml,12.85mmol)于20-25℃添加到如此得到的溶液中。然后,将二环已基碳二亚胺(10.6g,51.4mmol)的甲苯(54ml)溶液添加到反应混合物中,并将如此得到的混合物于40℃搅拌。反应时间是3小时。反应完成后,将反应混合物冷却至20-25℃,并添加1M硫酸氢钾溶液(78ml)。搅拌30分钟后,将析出的结晶滤出,并用1M硫酸氢钾溶液(4×19ml)洗涤。分离滤液的两相,将水相于10-20℃添加到1M氢氧化钠溶液(254ml)中。搅拌30分钟后,将析出的粗品产物滤出,用水洗涤并

干燥，得到 9.45 克 (79.5％) 的标题化合物。

[0134] 熔点 :105-110℃。

[0135] 粗品产物根据下面实施例描述的方法经 HPLC 纯化。

[0136] NMR :^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)) :0.20(3H, s,18-CH_3) ;2.82(6H, s, N-CH_3) ;3.26(3H, s, O-CH_3) ;4.20(1H, d, H_x-21) ;4.35(1H, m, H-11) ;4.49(1H, d, H_y-21) ; 5.37(1H, s, OH) ;5.67(1H, s, H-4) ;6.62(2H, m, H-3' &H-5') ;7.00(2H, m, H-2' &H-6')

[0137] ^{13}C NMR(125MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)) :15.8(C-18) ;38.7(C-11) ; 40.1(N-CH_3) ;58.3(O-CH_3) ;75.4(C-21) ;88.6(C-17) ;112.5(C-3' &C-5') ;122.0(C-4) ; 127.2(C-2' &C-6') ;128.1(C-10) ;132.0(C-1') ;146.6(C-9) ;148.2(C-4') ;156.5(C-5) ; 197.9(C-3) ;208.9(C-20)

[0138] 实施例 10

[0139] 经 HPLC 纯化粗品 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]17- 羟基 -21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 [式 (X) 化合物](实验室规模)

[0140] 将硅胶 (510g,ZEOPREP C-GEL C-490L,15-35μm 的粒径 ;床长约 60 厘米) 用匀浆填充法填装入直径 5 厘米的轴床压缩 HPLC 柱中，并且该柱用 45 ： 40 ： 15 环已烷 - 甲基叔丁基醚 - 丙酮洗脱液混合物平衡。10.0 克的粗品标题化合物 (活性成分含量 :80％) 溶解于丙酮 (30ml) 和甲基叔丁基醚 (80ml) 的混合物中，并将环已烷 (90ml) 添加到搅拌的溶液中。将如此得到的溶液过滤，并注入柱中。产物以流速 85ml/min 洗脱，并使用 UV 检测。第一级分约 50ml，含有纯净标题化合物的主要级分约 600ml。固体标题化合物通过浓缩洗脱的主要级分得到。

[0141] 收率 :7.4 克 (74％) 的纯净标题化合物。杂质含量 :低于 4％。

[0142] 熔点 :108-110℃。

[0143] $[\alpha]_D^{25} = +199.2°$ (c = 1％，氯仿)

[0144] NMR :^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)) :0.20(3H, s,18-CH_3) ;2.82(6H, s, N-CH_3) ;3.26(3H, s, O-CH_3) ;4.20(1H, d, H_x-21) ;4.35(1H, m, H-11) ;4.49(1H, d, H_y-21) ; 5.37(1H, s, OH) ;5.67(1H, s, H-4) ;6.62(2H, m, H-3' &H-5') ;7.00(2H, m, H-2' &H-6')

[0145] ^{13}C NMR(125MHz, DMSO-d_6(TMS), δ (ppm)) :15.8(C-18) ;38.7(C-11) ; 40.1(N-CH_3) ;58.3(O-CH_3) ;75.4(C-21) ;88.6(C-17) ;112.5(C-3' &C-5') ;122.0(C-4) ; 127.2(C-2' &C-6') ;128.1(C-10) ;132.0(C-1') ;146.6(C-9) ;148.2(C-4') ;156.5(C-5) ; 197.9(C-3) ;208.9(C-20)

[0146] 实施例 11

[0147] 17- 乙酰氧基 -11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 [式 (I) 化合物]

[0148] 将 70％高氯酸 (6ml) 以维持温度低于 (-15)℃的速率添加到搅拌并冷却的 ((-20)-(-25)℃) 乙酸酐 (45ml) 中。然后，于 (-20)-(-25)℃，添加 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-17- 羟基 -21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 (15.5g) 的二氯甲烷 (60ml) 溶液。反应完成后 - 由薄层色谱法监测 - 反应混合物用二氯甲烷 (50ml) 稀释，冷却至 (-10)℃，并添加离子交换水 (52ml)，以分解乙酸酐。搅拌 10 分钟后，以维持温度低于 25℃的速率添加 25％氢氧化铵溶液 (77ml)(pH = 7-8)。然后，将析出的脲副产物滤出，

分离水相，并二氯甲烷（2×30ml）萃取，并将合并的有机层浓缩，得到 16.2 克（95.8％）的标题化合物，其根据下面实施例中所述的方法经 HPLC 纯化。

[0149] NMR：^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：0.40(3H，s，18-CH_3)；2.10(3H，s，O-CO-CH_3)；2.90(6H，s，N-CH_3)；3.41(3H，s，O-CH_3)；4.09(1H，d，H_x-21)；4.38(1H，m，H-11)；4.29(1H，d，H_y-21)；5.77(1H，br，H-4)；6.62(2H，m，H-3’&H-5’)；6.96(2H，m，H-2’&H-6’)

[0150] ^{13}C NMR(125MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：15.6(C-18)；21.1(O-CO-CH_3)；(39.3(C-11)；40.6(N-CH_3)；59.4(O-CH_3)；76.0(C-21)；93.9(C-17)；112.8(C-3’&C-5’)；123.0(C-4)；127.3(C-2’&C-6’)；129.4(C-10)；131.3(C-1’)；145.5(C-9)；148.7(C-4’)；156.4(C-5)；170.7(O-CO-CH_3)；199.4(C-3)；202.7(C-20)

[0151] 实施例 12

[0152] 经 HPLC（洗脱液：环己烷：甲基-叔丁基-醚：丙酮＝60 ： 30 ： 10）纯化粗品 CDB-4124（实验室规模）[式（I）化合物]

[0153] 硅胶（510g，ZEOPREP C-GEL C-490L，15-35μm 粒径；床长约 60 厘米）用匀浆填充法填装入直径 5 厘米的轴床压缩 HPLC 柱中，并且该柱用 60 ： 30 ： 10 环己烷-甲基叔丁基醚-丙酮洗脱液混合物平衡。将前述实施例中得到的 5.1g 粗品式（I）化合物（CDB-4124）（杂质含量：低于 4％）溶解于洗脱液（100ml）中，过滤并注入柱中。产物以流速 85ml/min 洗脱，使用 UV 检测。第一级分约 40ml，含有纯净 CDB-4124 的主要级分约 560ml。固体标题化合物通过浓缩洗脱的主要级分得到。收率：4.25 克（83.33％），杂质含量：低于 0.5％。

[0154] 熔点：118℃。

[0155] $[\alpha]_D^{25} = +127.2°$（c ＝ 1％，氯仿）

[0156] NMR：^{1}H NMR(500MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：0.40(3H，s，18-CH_3)；2.10(3H，s，O-CO-CH_3)；2.90(6H，s，N-CH_3)；3.41(3H，s，O-CH_3)；4.09(1H，d，H_x-21)；4.38(1H，m，H-11)；4.29(1H，d，H_y-21)；5.77(1H，br，H-4)；6.62(2H，m，H-3’&H-5’)；6.96(2H，m，H-2’&H-6’)

[0157] ^{13}C NMR(125MHz，$CDCl_3$(TMS)，δ(ppm))：15.6(C-18)；21.1(O-CO-CH_3)；(39.3(C-11)；40.6(N-CH_3)；59.4(O-CH_3)；76.0(C-21)；93.9(C-17)；112.8(C-3’&C-5’)；123.0(C-4)；127.3(C-2’&C-6’)；129.4(C-10)；131.3(C-1’)；145.5(C-9)；148.7(C-4’)；156.4(C-5)；170.7(O-CO-CH_3)；199.4(C-3)；202.7(C-20)

[0158] 实施例 13

[0159] 5,10α-环氧-3,3-[1,2-乙烷二基-二（氧）]-5α-雌-9(11)-烯-17-酮[式(III)化合物]

[0160] 仪器：500 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的耐酸钢化反应器。

[0161] 在氮气下，3,3-[1,2-乙烷二基-二（氧）]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮(21.0kg)在剧烈搅拌下溶解于吡啶（1.1061，0.2mol-当量）和干燥二氯甲烷（105.2l）混合物中，并将溶液冷却至（-6）-（-8）℃。添加六氯丙酮（2.455l）后，将 0-（-2）℃的 50％过氧化氢（26.97l）以维持温度低于 0℃的速率添加到搅拌的溶液中。反应混合物于 1-（-1）℃搅拌 20-24 小时，然后用 0-5℃的二氯甲烷（175l）稀释，过量的过氧化氢通过加入硫代硫酸钠五水合物（8.87mol-当量）在冰冷的水（150l）中的溶液分解。反应混合物搅拌 1.5 小时，然后分离有机相。水相用二氯甲烷萃取，合并的有机层用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过

滤并浓缩。油性残余物从 1 ： 3 乙酸乙酯 - 二异丙醚的混合物 (195.61) 结晶，所述混合物含有 0.1％的吡啶。将如此得到的产物干燥，得到 11.500kg(52.13％) 的标题化合物。标题化合物的纯度是 98.5-98.9％ (经 HPLC 测定) ；其含有 96.2％的 α - 环氧化物。

[0162] 熔点 ：151-154℃。

[0163] $[\alpha]_D^{25} = \mathbf{125.0}\ ^\circ$ (c ＝ 1％，氯仿)

[0164] 实施例 14

[0165] 5，10α - 环 氧 -3，3-[1，2- 乙 烷 二 基 - 二 (氧)]-17α - 羟基 -5α - 雌 -9(11)- 烯 -17β - 腈 [式 (IV) 化合物]

[0166] 仪器 ：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0167] 将 实 施 例 13 中 得 到 的 5，10α - 环 氧 -3，3-[1，2- 乙 烷 二 基 - 二 (氧)]-5α - 雌 -9(11)- 烯 -17- 酮 (9.9kg) 混悬于甲醇 (39.61) 中，然后于 20-25℃添加粉状的氰化钾 (5.85kg，0.3mol)。小心添加乙酸 (3.481) 后，将非均质反应混合物历经 15 分钟温热至 55℃，然后历经 1 小时冷却至 25℃，并于此温度下再搅拌 5 小时。反应完成后，历经 30 分钟加入水 (39.61)，将得到的晶体产物过滤，用水洗涤并不干燥用于下一步骤中。干燥样品的熔点 ：140-143℃。

[0168] $[\alpha]_D^{25} = \mathbf{+13.0}\ ^\circ$ (c ＝ 1％，氯仿)

[0169] 实施例 15

[0170] 5，10α - 环 氧 -3，3-[1，2- 乙 烷 二 基 - 二 (氧)]-17α -[(三 甲 基 - 甲 硅 烷基)- 氧]-5α - 雌 -9(11)- 烯 -17β - 腈 [式 (V) 化合物]

[0171] 仪器 ：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0172] 实施例 14 中得到的 5，10α - 环氧 -3，3-[1，2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-17α - 羟基 -5α - 雌 -9(11)- 烯 -17β - 腈在剧烈搅拌下溶解于二氯甲烷 (901) 中，将溶液经无水硫酸钠干燥，然后从溶液蒸馏出 601 的二氯甲烷。将咪唑 (0.303kg) 添加到如此得到的溶液中，然后于 20-25℃历经 20 分钟逐滴加入三甲基氯甲硅烷 (7.21)。搅拌 1 小时后，溶液用二氯甲烷 (19.81) 和水 (19.81) 稀释。分离有机层，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用甲醇 (181) 处理，冷却至 0℃，过滤析出的晶体产物，用 0℃的甲醇洗涤，并于 40℃在真空干燥，得到 10.1kg(78.4％) 的标题化合物。此产物不进一步纯化即用于下一反应步骤中。

[0173] 熔点 ：167-170℃。

[0174] $[\alpha]_D^{25} = \mathbf{+12.5}\ ^\circ$ (c ＝ 1％，氯仿)

[0175] 实施例 16

[0176] 11β -[4-(二 甲 氨 基)- 苯 基)]-3，3-[1，2- 乙 烷 二 基 - 二 (氧)]-5- 羟基 -17α -[(三甲基 - 甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9- 烯 -17β - 腈 [式 (VI) 化合物]

[0177] 仪器 ：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0178] 在 氮 气 下，将 镁 屑 (0.768kg)、干 燥 四 氢 呋 喃 (5.591) 和 1，2- 二 溴 - 乙 烷 (27.94ml) 于 20-25℃添加到仪器中。搅拌 5-10 分钟后，温度开始上升，表明活化效应。

[0179] 同时于 25℃在氮下制备以下溶液：干燥四氢呋喃 (3.51)、干燥甲苯 (19.61)、4- 溴 -N, N- 二甲基 - 苯胺 (5.8kg) 和 1,2- 二溴 - 乙烷 (34.25ml)。将 400ml 此溶液添加到含有镁屑的溶液中，并将如此得到的搅拌的反应混合物温热至 60℃。反应混合物的剧烈回流表明活化效应，于是冷却后，逐滴添加剩余的 4- 溴 -N,N- 二甲基 - 苯胺溶液，并在冷却下将温度于 14-16℃再维持 2 小时。

[0180] 将氯化铜 (I)(93.11g) 添加到得到的格氏试剂溶液中，然后将反应混合物于 20-25℃搅拌 5 分钟。冷却至 8-13℃后，将在二氯甲烷 (421) 中的 5,10α - 环氧 -3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-17α -[(三甲基甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9(11)- 烯 -17β - 腈 (10.0kg) 以维持温度于 10-15℃的速率逐滴添加到搅拌并冷却的溶液中。然后，停止冷却，并将反应混合物再搅拌 4 小时。

[0181] 反应完成后，将混合物添加到剧烈搅拌的含有焦亚硫酸钠 (93.1g) 的氯化铵溶液 (23.31,10％水溶液) 中，用二氯甲烷 (23.31) 稀释，搅拌并沉积。分离有机层后，水相用二氯甲烷萃取，合并的有机层用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物从甲醇重结晶，得到 10.5kg(85.71％) 的标题化合物。

[0182] 熔点 :243-256℃。

[0183] $[\alpha]_D^{25} = -12.4°$ (c = 1％，氯仿)

[0184] 如此得到的产物不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0185] 实施例 17

[0186] 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-5,17α - 二 -[(三甲基 - 甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9- 烯 -17β - 腈 [式 (VII) 化合物]

[0187] 仪器 :250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0188] 将 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-5- 羟基 -17α -[(三甲基 - 甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9- 烯 -17β - 腈 (10.45kg) 和咪唑 (1.93kg) 于 20-25℃在搅拌下溶解于二氯甲烷 (42.75l) 中。将三甲基氯甲硅烷 (3.01) 历经 20 分钟逐滴添加到此溶液中。添加反应物期间，咪唑盐酸盐开始析出，表明反应进行。搅拌 2 小时后，反应混合物用二氯甲烷 (19l) 和水 (19l) 稀释，搅拌数分钟，沉积，然后分离有机层，用水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物从甲醇结晶，过滤的产物在真空干燥，得到 10.25kg(87.0％) 的标题化合物。

[0189] 熔点 :164-166℃。

[0190] $[\alpha]_D^{25} = +14.7°$ (c = 1％，氯仿)

[0191] 实施例 18

[0192] 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 (氧)]-5,17α - 二 -[(三甲基 - 甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9- 烯 -17β - 甲醛 [式 (VIII) 化合物]

[0193] 仪器 :250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0194] 在氮气下，将 11β -[4-(二甲氨基)- 苯基)]-3,3-[1,2- 乙烷二基 - 二 -(氧)]-5,17α - 二 -[(三甲基 - 甲硅烷基)- 氧]-5α - 雌 -9- 烯 -17β - 腈 (8kg) 溶解于甲基叔丁基醚 (44l) 和四氢呋喃 (3.4l) 混合物中。将溶液冷却至 (-15)-(-20)℃，然后于 (-15)-(-20)℃

历经 30 分钟添加 1M DIBAL-H 的环己烷溶液 (321)。将反应混合物搅拌 1 小时，然后在剧烈搅拌下在氮下历经 15-20 分钟添加 (-5)-(-10)℃的水 (321) 和乙酸 (161) 混合物。如此得到的反应混合物于 20-25℃搅拌 30 分钟，然后分离有机层，用水 (401)、0.3M 碳酸氢钠溶液 (2×401) 和水 (401) 洗涤。将有机层在真空中于 40-45℃浓缩，不干燥。将残余物溶解于甲醇 (281) 中，并真空浓缩至 61 体积。将得到的晶体混悬液冷却至 5-10℃，静置 1 小时后过滤，洗涤，并低于 60℃在真空干燥，得到 6.95kg(86.46％) 的标题化合物，其不进一步纯化即用于下一步骤中。

[0195] 熔点：154-158℃。

[0196] $[\alpha]_D^{25} = +7.7°$ (c = 1％，氯仿)

[0197] 实施例 19

[0198] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17,20ξ-二羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮 [式 (IX) 化合物]

[0199] 仪器：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0200] 在氮气下，将镁屑 (1.05kg)、干燥四氢呋喃 (151) 和 1,2-二溴-乙烷 (600ml) 于 20-25℃添加到反应器中。搅拌几分钟后，混合物达到回流温度。然后，将反应混合物冷却至 35-40℃，并添加氯化汞 (II)(57.5g)，搅拌 15 分钟后，将混合物冷却至 20-25℃，并添加干燥甲苯 (51)。将甲氧基甲基氯 (3.21) 溶解于干燥甲苯 (12.51) 中，将 1.51 如此得到的溶液添加到反应混合物中。数分钟后，反应混合物的温度升至 35℃。将反应混合物冷却至 0-(-5)℃，并历经 2-2.5 小时添加剩余的甲氧基甲基氯的甲苯溶液，同时维持温度于 0-(-5)℃。完成添加后，历经 1 小时添加 11β-[(4-二甲氨基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙烷二基)-二(氧)]-5,17α-二-[(三甲基-甲硅烷基-(氧)]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛 (5.0kg) 的干燥甲苯 (201) 溶液，同时维持温度于 0-(-5)℃。反应完成后，将反应混合物以维持温度低于 30℃的速率添加到 1M 硫酸氢钾水溶液 (501) 中。混合物于 20-25℃搅拌 2 小时，然后分离有机层，用 1M 硫酸氢钾 (1×2.51) 洗涤。将合并的水相添加到搅拌的 1M 碳酸氢钠溶液 (561) 和二氯甲烷 (191) 的混合物中。搅拌 10-15 分钟后，分离有机层。水相用二氯甲烷 (5×12.51) 萃取，将合并的有机层经无水硫酸钠干燥 (500g)，过滤，用二氯甲烷 (2×21) 洗涤，并将滤液和活性碳 (625g) 搅拌 10 分钟。将活性碳滤出，用二氯甲烷 (2×51) 洗涤，并将滤液浓缩，得到 3.3kg(88.73％) 的标题化合物。

[0201] 熔点：105℃(变软)。

[0202] $[\alpha]_D^{25} = +156.2°$ (c = 1％，二氯甲烷)。

[0203] 实施例 20

[0204] 11β-[4-(二甲氨基)-苯基)]-17-羟基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮 [式 (X) 化合物]

[0205] 仪器：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0206] 在氮气下，将 17,20ξ-二羟基-11β-[(4-二甲氨基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮 (3.2kg) 和干燥甲苯 (181) 添加到反应器中。将干燥二甲亚砜 (2.71)、吡啶 (0.781) 和三氟乙酸 (0.2651) 于 20-25℃添加到如此得到的溶液中。然后，将

二环己基碳二亚胺 (2.84kg) 的甲苯 (14.51) 溶液添加到反应混合物中，并将如此得到的混合物于 40℃搅拌。反应时间是 3 小时。反应完成后，将反应混合物冷却至 20-25℃，并添加 1M 硫酸氢钾溶液 (211)。搅拌 30 分钟后，将析出的结晶滤出，并用 1M 硫酸氢钾溶液 (4×51) 洗涤。分离滤液的两相，将水相于 10-20℃添加到 1M 氢氧化钠溶液 (681) 中。搅拌 30 分钟后，将析出的粗品产物滤出，用水洗涤并干燥，得到 2.556kg(80.0％) 的标题化合物。

[0207] 粗品产物根据下面实施例中所述的方法经 HPLC 纯化。

[0208] 实施例 21

[0209] 通过 HPLC 纯化粗品 11β-[4-(二甲氨基)- 苯基)]-17- 羟基 -21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 [式 (X) 化合物](工业规模)

[0210] 硅胶 (8kg，ZEOPREP C-GEL C-490L，15-35μm 粒径 ；床长约 60 厘米) 用匀浆填充法填装入直径 20 厘米的轴床压缩 HPLC 柱中，并且该柱用 53 ： 34 ： 12 环己烷 - 甲基叔丁基醚 - 丙酮洗脱液的混合物平衡。将 160 克的粗品标题化合物 (活性成分含量 ：80％) 溶解于丙酮 (0.481) 和甲基叔丁基醚 (1.281) 的混合物中，并将环己烷 (1.441) 添加到搅拌的溶液中，将如此得到的溶液过滤并注入柱中。产物以流速 80 升 / 小时洗脱，并使用 UV 检测。第一级分约 1 升，包含纯净标题化合物的主要级分约 14 升。固体标题化合物可通过浓缩洗脱的主要级分获得，但是优选浓缩主要级分后，从残余物馏出二氯甲烷，并将产物溶解于二氯甲烷中。此二氯甲烷溶液用于下一步骤中。

[0211] 收率 ：120 克 (75％) 的纯净固体标题化合物或者二氯甲烷溶液的活性成分含量。杂质含量 ：低于 4％。

[0212] 熔点 ：105-110℃。

[0213] $[\alpha]_D^{25} = +199.2°$ (c ＝ 1％，氯仿)

[0214] 实施例 22

[0215] 粗品 17- 乙酰氧基 -11β-[4-(二甲氨基)- 苯基)]-21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 [式 (I) 化合物]

[0216] 仪器 ：250 升装配有可变旋转速度的螺旋搅拌器、回流冷凝器和温度计的釉面反应器。

[0217] 将 70％高氯酸 (1.81) 以维持温度低于 (-15)℃的速率添加到搅拌并冷却的 ((-20)-(-25)℃) 乙酸酐 (13.51) 中。然后，于 (-20)-(-25)℃添加 11β-[4-(二甲氨基)- 苯基)]-17- 羟基 -21- 甲氧基 -19- 去甲孕 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 (4.65kg) 的二氯甲烷 (181) 溶液。反应完成后 - 由薄层色谱法监测 - 反应混合物用二氯甲烷 (151) 稀释，冷却至 (-10)℃，并添加离子交换水 (15.51)，以分解乙酸酐。搅拌 10 分钟分钟后，以维持温度低于 25℃的速率添加 25％氢氧化铵溶液 (231)(pH ＝ 7-8)。然后将析出的脲副产物滤出，分离水相，用二氯甲烷 (2×91) 萃取，并将合并的有机层浓缩，得到 4.73kg(93.79％) 的标题化合物 (CDB-4124)，其根据下面实施例中所述的方法经 HPLC 纯化。

[0218] 实施例 23

[0219] 通过 HPLC 纯化粗品 CDB-4124[式 (I) 化合物](工业规模)

[0220] 硅胶 (8kg，ZEOPREP C-GEL C-490L，15-35μm 粒径 ；床长约 60 厘米) 用匀浆填充法填装入直径 20 厘米的轴床压缩 HPLC 柱中，并且该柱用 53 ： 35 ： 12 环己烷 - 甲基叔丁基醚 - 丙酮洗脱液的混合物平衡。80g 前述实施例中得到的粗品式 (I) 化合物 (CDB-4124)

（杂质含量：低于 4%）溶解于洗脱液（1.61）中，过滤并注入柱中。产物以流速 80 升 / 小时洗脱，并使用 UV 检测。第一级分约 0.7 升，包含纯净 CDB-4124 的主要级分约 10 升。固体标题化合物通过浓缩洗脱的主要级分得到，或者其以甲醇溶液的形式获得，该甲醇溶液通过浓缩主要级分后并溶解产物于甲醇中获得。收率：70 克的固体标题化合物或甲醇溶液的活性成分含量。杂质含量：低于 0.5%。

[0221] 熔点：118℃。

[0222] $[\alpha]_D^{25} = +127.2°$（c = 1%，氯仿）