



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102516345 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201110339479. 8

(22) 申请日 2011. 11. 01

(73) 专利权人 上海优拓医药科技有限公司
地址 200232 上海市徐汇区喜泰路 237 号徐
汇功能材料产业园 3 号楼
专利权人 常州市第四制药厂有限公司

(72) 发明人 罗军芝 孙永强 罗讯 严益民
王兆军 钱明霞 屠永锐

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
31213
代理人 王巍

(56) 对比文件

US 5929262 A, 1999. 07. 27, 第 1-14 页.
CN 101622268 A, 2010. 01. 06, 第 1-30 页.
CN 101048394 A, 2007. 10. 03, 第 10-11 页.
WO 2004078709 A2, 2004. 09. 16, 第 1-14 页.
CN 101466723 A, 2009. 06. 24, 第 1-16 页.
US 4954490 A, 1990. 09. 04, 第 1-21 页.
刘宏斌 等. 醋酸乌利司他合成路线图
解. 《中国医药工业杂志》. 2011, 第 42 卷 (第 01
期), 第 73-75 页.

审查员 蒋薇薇

(51) Int. Cl.

C07J 41/00 (2006. 01)

C07J 21/00 (2006. 01)

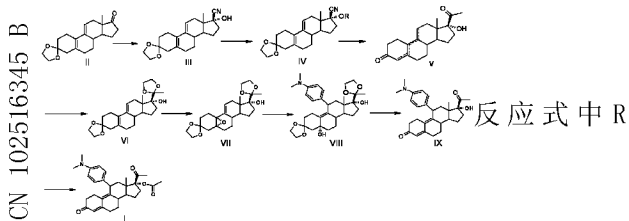
权利要求书3页 说明书12页

(54) 发明名称

醋酸乌利司他及其关键中间体的制备方法

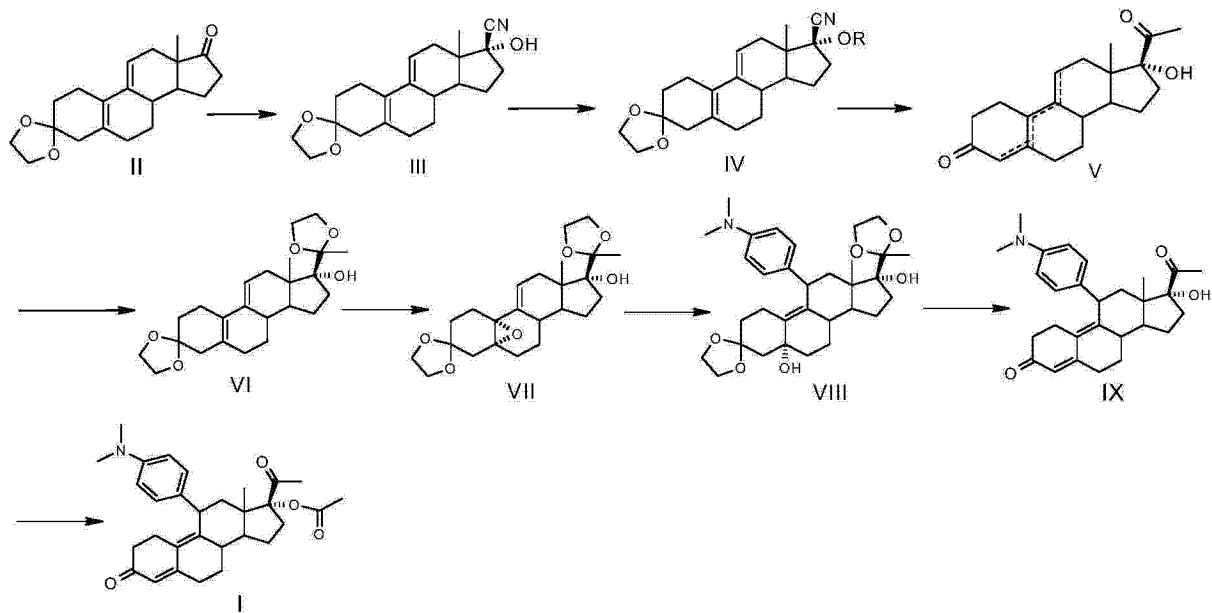
(57) 摘要

本发明提供了一种醋酸乌利司他 (Ulipristal acetate, 化合物 I) 的制备方法, 并提供了制备醋酸乌利司他的关键中间体 (式 IV 化合物) 及其制备。本方法是以易得的 3, 3- (亚乙二氧基) -19- 去甲孕甾 -5(10), 9(11)- 二烯 -3, 17- 二酮 (化合物 II) 与氰基化试剂加成反应得到化合物 III, 然后将 17 α - 羟基保护, 得到式 IV 化合物, 接着与甲基锂或甲基格式试剂反应后经酸水解得到式 V 化合物, 再经对甲苯磺酸等催化与乙二醇反应得到化合物 VI, 然后环氧化反应得到环氧化物 VII, 接着与格氏试剂反应得到化合物 VIII, 再经酸性条件下水解得到化合物 IX, 最后经乙酰化得到醋酸乌利司他, 见下列反应式:



同说明书定义。

1. 一种化合物 I 所示的醋酸乌利司他的制备方法,其特征在于,反应式如下:



其中, R 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ 、 $-\text{COR}_2$ 或 2-四氢吡喃基,所述 R_1 和 R_2 分别为 C_1 - C_{10} 烷基基; 所述方法包括下列步骤:

(1) 以化合物 II 所示的 3,3-(亚乙二氧基)-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-3,17-二酮为原料,以醇类为反应溶剂,弱酸性条件下,于 -10°C 至室温条件下,与氰基试剂反应,选择性得到化合物 III 所示的 3,3-亚乙二氧基-17β-氰基-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯;

(2) 化合物 III 在溶剂中,在酸性条件下,与羟基保护基试剂反应得到式 IV 化合物;

(3) 式 IV 化合物在溶剂中,经与甲基化试剂在 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 反应,接着在酸性条件下水解得到化合物 V 所示的 5(10),9(11)-二烯-3,20-二酮或 4(5),9(10)-二烯-3,20-二酮或两者的混合物,其中所述的甲基化试剂为甲基锂试剂或甲基格氏试剂;

(4) 在室温下,二氯甲烷,对甲苯磺酸及原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯催化下,式 V 化合物与乙二醇反应,得到化合物 VI 所示的 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯;

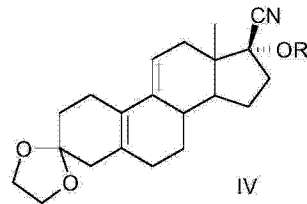
(5) 化合物 VI 经过氧化氢环氧化得到化合物 VII 所示的 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-5,10-环氧-19-去甲孕甾-9(11)-烯;

(6) 化合物 VII 与 4-(N,N-二甲基氨基)苯基溴化镁格氏试剂加成后得到化合物 VIII 所示的 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-5α,17α-二羟基-11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-9(11)-烯;

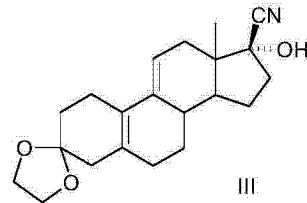
(7) 化合物 VIII 在酸性条件下水解得到化合物 IX 所示的 17α-羟基-11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-4(5),9(10)-二烯-3,20-二酮;

(8) 化合物 IX 在二氯甲烷中,在 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 下用冰醋酸、高氯酸和醋酐作为乙酰化试剂乙酰化反应得到化合物 I 所示的醋酸乌利司他。

2. 根据权利要求 1 所述的制备方法,其特征在于,所述式 IV 化合物通过化合物 III 与羟基保护基试剂反应制得:



式 IV 中 R 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ 、 $-\text{COR}_2$ 或 2-四氢吡喃基, 所述 R_1 和 R_2 分别为 C_1 - C_{10} 烷基;



所述羟基保护基试剂选自酸酐、酸、酰氯、2,3-二氢吡喃、乙烯基乙醚、乙烯基正丙醚、乙烯基正丁醚、乙烯基异丁醚或乙烯基甲醚。

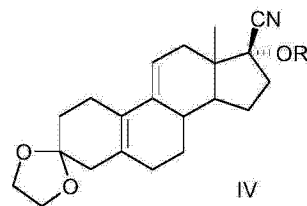
3. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 式 V 的化合物先经化合物 III 与羟基保护基试剂反应后得到式 IV 化合物, 反应结束后不经分离直接将反应液用碱调 pH 至碱性, 然后与甲基锂或甲基格氏试剂反应, 反应结束后直接或经处理后在溶剂和酸性条件下水解得到; 所述羟基保护基试剂选自酸酐、酸、酰氯、三甲基硅锂、乙烯基乙醚、乙烯基正丙醚、乙烯基正丁醚、乙烯基异丁醚、乙烯基甲醚或 2,3-二氢吡喃。

4. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (3) 所述酸性条件下水解时的溶剂选自丙酮、丁酮、甲醇、乙醇、乙醚、THF、乙二醇、二甲醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二氯甲烷或氯仿。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法, 其特征在于步骤 (3) 所述酸性条件下水解时的溶剂选自丙酮、甲醇或乙醚。

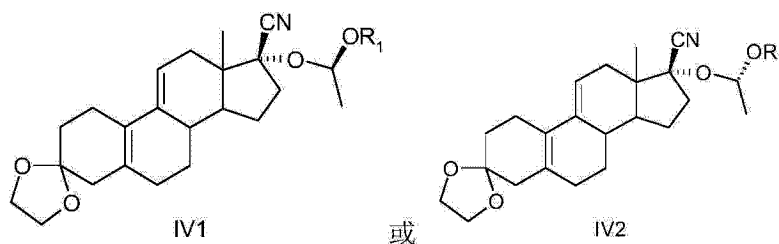
6. 根据权利要求 1 所述的制备方法, 其特征在于, 所述步骤 (8) 的乙酰化试剂为高氯酸和醋酐中加入冰醋酸。

7. 一种式 IV 化合物, 其特征在于, 其结构式如下:

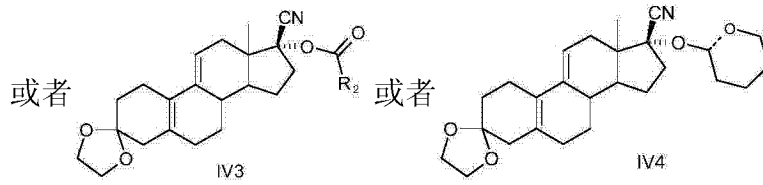


其中 R 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OR}_1$ 、 $-\text{COR}_2$ 或 2-四氢吡喃基, 所述 R_1 和 R_2 分别为 C_1 - C_{10} 烷基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物, 其特征在于所示化合物为异构体化合物 IV1、IV2、IV3 或 IV4 或它们的消旋体,



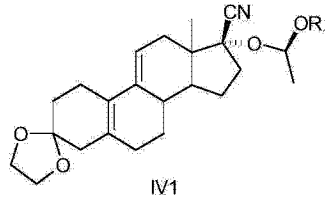
所述 R_1 为 C_1-C_{10} 烷基基；



所述 R_2 为 C_1-C_{10} 烷基基；

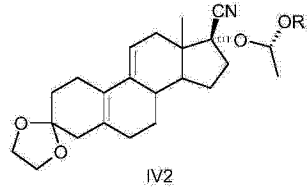
式中点线键为 R, S 或消旋体。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 IV 化合物为式 IV1 的化合物:



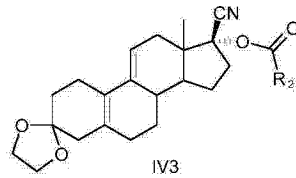
所述 R_1 定义同权利要求 7。

10. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 IV 化合物为式 IV2 的化合物:



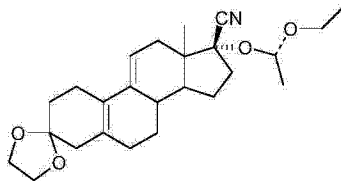
所述 R_1 定义同权利要求 7。

11. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 IV 化合物为式 IV3 的化合物:



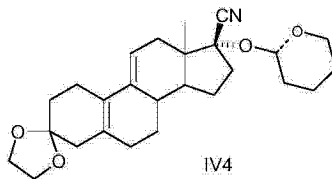
R_2 定义同权利要求 7。

12. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 IV 化合物为下式化合物:



式中点线键为 R, S 或消旋体。

13. 根据权利要求 7 所述的化合物,其特征在于,所述式 IV 化合物为下式 IV4 化合物:



式中点线键为 R, S 或消旋体。

醋酸乌利司他及其关键中间体的制备方法

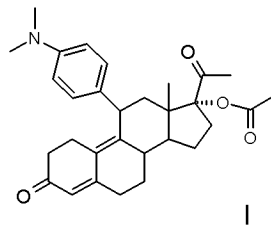
技术领域

[0001] 本发明涉及医药,具体涉及药物的制备方法,尤其涉及一种抗孕激素和抗糖皮质激素药物醋酸乌利司他新的制备方法,并涉及新的关键中间体及其制备方法。

背景技术

[0002] 醋酸乌利司他 (Ulipristal acetate; 化合物 I; 化学名:17 α -乙酰氧基-11 β -(4-N,N-二甲氨基苯基)-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮) 是一种强效的抗孕激素和抗糖皮质激素药物。结构式如下:

[0003]



[0004] 醋酸乌利司他已在欧洲和美国获准上市,用于无防护性生活或已知或怀疑避孕失败后 5 天内使用,是一种有效且安全的紧急避孕药。

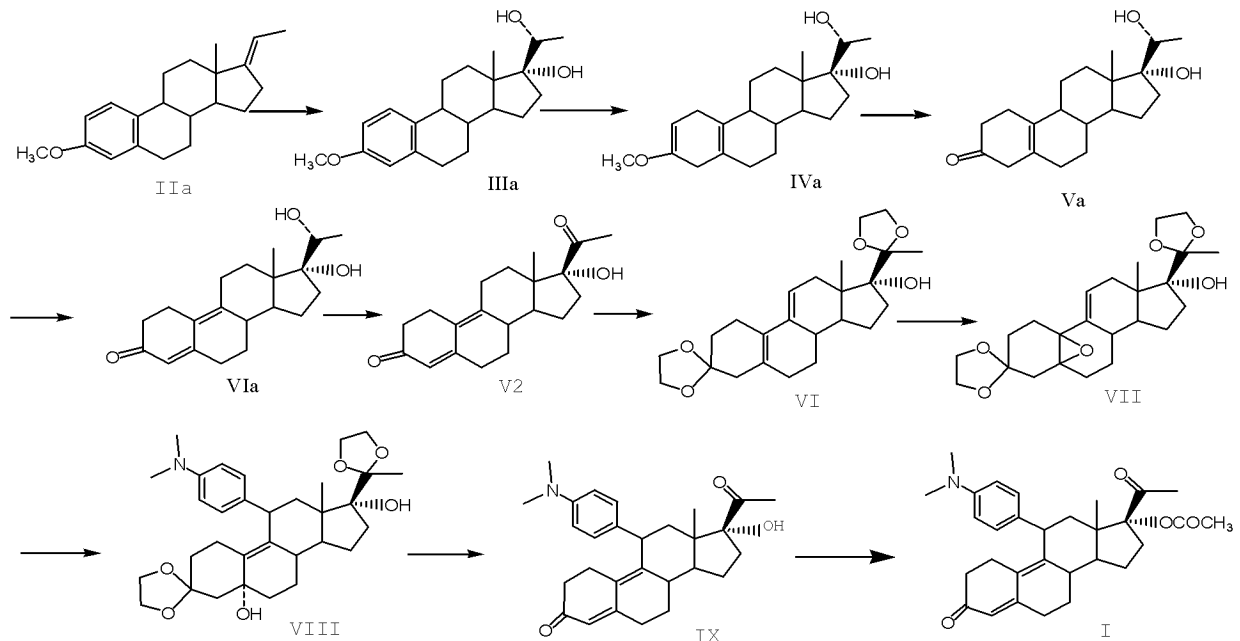
[0005] 相关报道制备醋酸乌利司他化合物的方法如下:

[0006] 1、美国专利 US4954490 方法,(见反应式 I),

[0007] 该方法是以 3-甲氧基-19-去甲孕甾-1,3,5(10),17(20)-四烯为起始原料,依次经加成,氧化,还原,水解,加成并消除,氧化得到 17 α -羟基-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮(化合物 V2),再经乙二醇缩合,间氯过氧苯甲酸环氧化,格式加成,酸水解,乙酰化共十步反应得到醋酸乌利司他(化合物 I),并用甲醇/水重结晶得到熔点为 118-121 $^{\circ}$ C 的产物。因该方法步骤长,而且起始原料不易得到,反应条件复杂,中间体产物需经柱层析纯化,总收率仅 0.62%,成本高,所得产物不稳定不适合药用。因而不适合工业化生产。

[0008] 反应式 I:

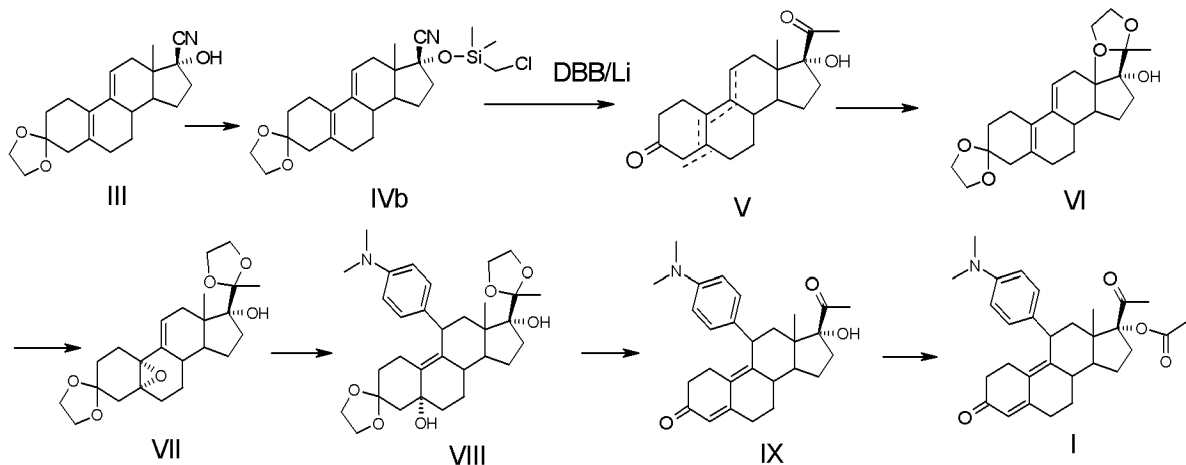
[0009]



[0010] 2、美国专利 US5929262 公开了另一种制备醋酸乌利司他的方法（见反应式 II），

[0011] 反应式 II：

[0012]

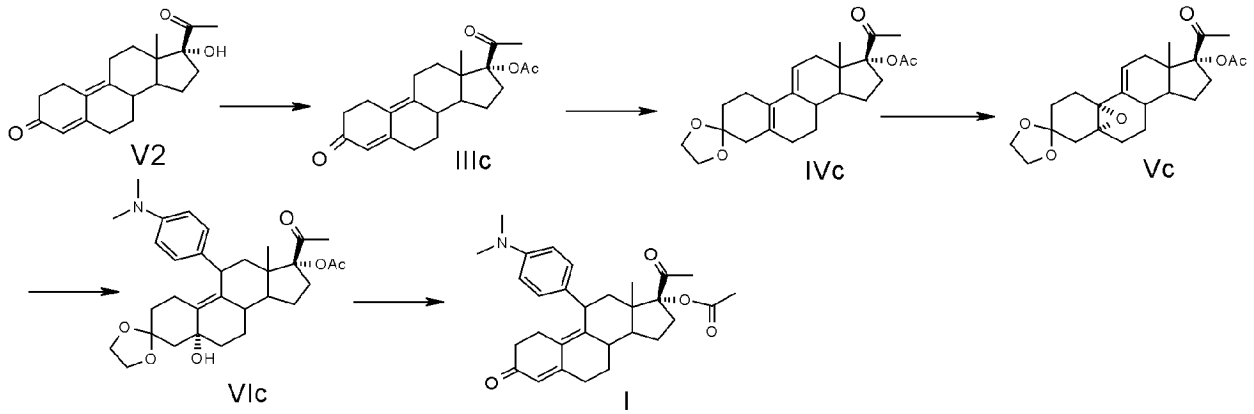


[0013] 该方法是以 3,3-亚乙二氧基-17 β -氰基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-17 α -醇（化合物 III）为起始原料，先用二甲基氯甲基硅烷保护 17 α -羟基，接着在低温 -70 $^{\circ}\text{C}$ 下经与 DBB/Li 试剂反应后酸水解，与乙二醇缩合反应得到双缩酮，再经环氧反应，格式反应，酸水解反应以及乙酰化反应得到目标物，并依次经用异丙醇、乙酸乙酯和乙醚结晶处理得到熔点为 183-185 $^{\circ}\text{C}$ 的黄色产物。该方法起始原料价格昂贵，反应条件苛刻，需要超低温且无水无氧反应，收率低成本高，因而也不适合工业化生产。

[0014] 3、世界专利 W02004078709 公开了一种制备方法（见反应式 III），该方法以 17 α -羟基-19-去甲孕甾-4,9(10)-二烯-3,17-二酮（化合物 V2），依次经乙酰化，3-位羰基缩合，环氧，格式加成，酸水解得到目标物。虽然步骤较短，但起始原料是由化合物 VI 在酸性条件下水解制备得到，总收率约 11.8%（从化合物 VI 开始算），实际反应步骤还更长，成本高，不适合工业化生产。

[0015] 反应式 III：

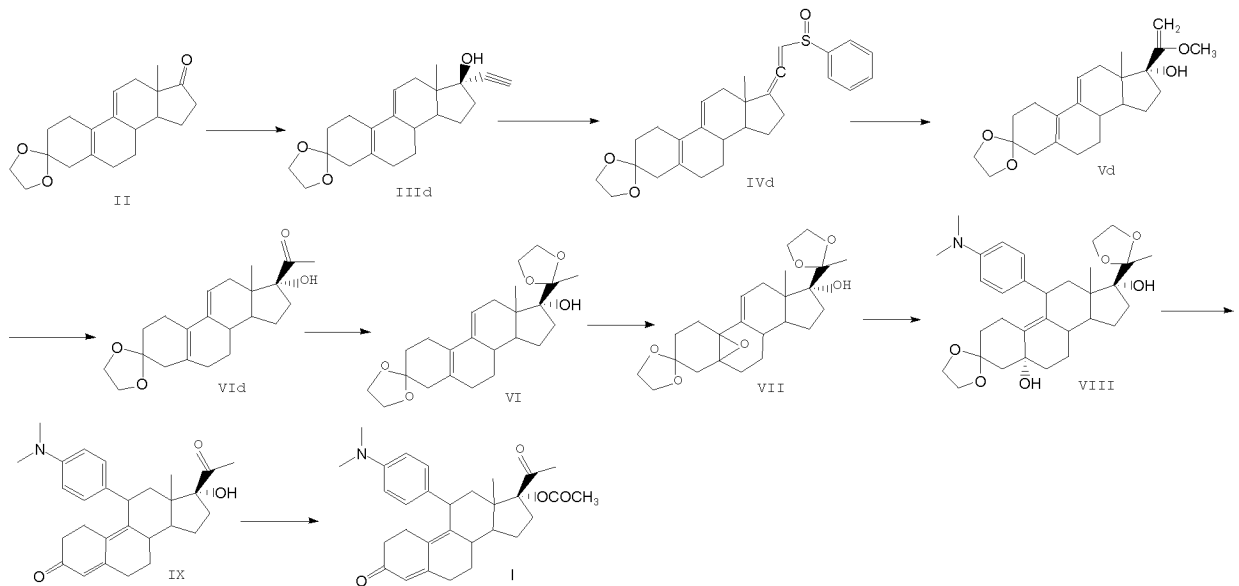
[0016]



[0017] 4、中国专利 CN200780021915.9 公开了一种制备方法（见反应式 IV）：

[0018] 反应式 IV：

[0019]



[0020] 该方法以 3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-17-酮（简称 3-缩酮,化合物 II）为起始原料,经乙炔加成后,与苯次磺酰氯反应,再经甲醇钠水解、酸水解、乙二醇缩合、环氧、格式反应、酸水解及乙酰化反应共 9 步反应得到目标物,经异丙醇结晶后再在 70℃ 下用乙醇和水加热 14h 得到不含溶剂化物的晶体。该方法使用危险性较大的乙炔及臭味重的苯次磺酰氯,尤其是苯次磺酰氯不稳定,不易储藏,分解产生的杂质参与反应导致收率低,而且苯次磺酰氯对环境污染大,另外结晶时长时间高温加热会产生新的杂质,该方法总收率为 13.8% -15.8%,成本高,不适合工业化生产。

[0021] 上述方法中,方法 1、2 和 4 均涉及到化合物 VI 的制备,而方法 3 中的起始原料亦由化合物 VI 水解得到。因此,化合物 VI 是制备醋酸乌利司他的关键中间体。

发明内容

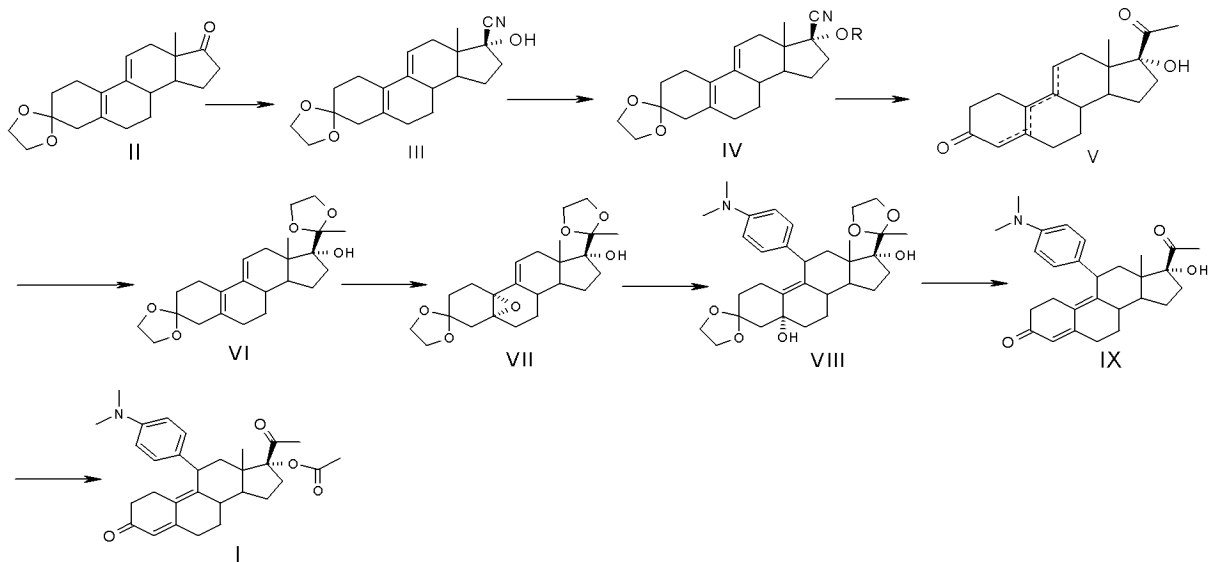
[0022] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究设计醋酸乌利司他的工业化生产方法。

[0023] 本发明提供了一种醋酸乌利司他的新的制备方法,并提供合成醋酸乌利司他的关键中间体。

[0024] 本发明方法以国内易得的 3- 缩酮 (化合物 II) 为起始原料, 在溶剂中与氰基化试剂加成反应高选择性得到 17β- 氰基物 (化合物 III), 将化合物 III 的 17α- 羟基保护, 得到化合物 IV, IV 与甲基锂或甲基格式试剂反应后经酸水解得到化合物 V, 化合物 V 经对甲苯磺酸及原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯催化下与乙二醇反应得到 3, 3, 20, 20- 双 (亚乙二氧基) -17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10), 9(11)- 二烯 (化合物 VI), 再经双氧水氧化得到 3, 3, 20, 20- 双 (亚乙二氧基) -17α- 羟基 -5, 10- 环氧 -19- 去甲孕甾 -9(11)- 烯 (化合物 VII), 然后经与 4-(N, N- 二甲基氨基) 苯基溴化镁格式试剂加成反应得到 3, 3, 20, 20- 双 (亚乙二氧基) -5α, 17α- 二羟基 -11β-[4-(N, N- 二甲基氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -9(11)- 烯 (化合物 VIII), 再经酸性条件下水解得到 17α- 羟基 -11β-[4-(N, N- 二甲基氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -4, 9(10)- 二烯 -3, 20- 二酮 (化合物 IX), 接着经与由醋酸, 高氯酸和醋酐组成的乙酰化试剂反应得到醋酸乌利司他 (化合物 I), 经用乙醇 : 异丙醇 (0. 5-1 : 9) 重结晶制得醋酸乌利司他 (化合物 I), 见反应式 V。

[0025] 反应式 V :

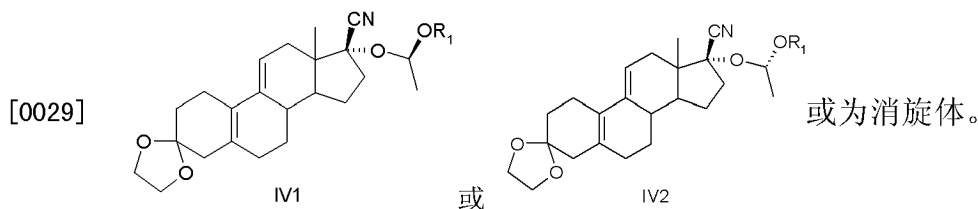
[0026]



[0027] 上述反应式中 R 为羟基的保护基, R 为 -CH(CH₃)OR₁、-COR₂ 或 2- 四氢吡喃基, R₁ 和

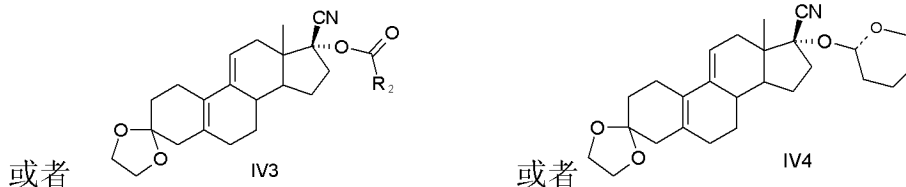
R₂ 分别为 C₁-C₁₀ 烷基或芳基或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ R-Si-R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix}$; R₃, R₄ 及 R₅ 分别为 C₁-C₁₀ 烷基, 它们可以相同也可以不同。

[0028] 其中当 R 为 -CH(CH₃)OR₁、-COR₂ 或 2- 四氢吡喃基, 式 IV 的化合物包括异构体新化合物 IV1、IV2、IV3 或 IV4 或他们的消旋体, 其具体结构式如下 :



[0030] R_1 为 C_1 - C_{10} 烷基或芳烃基或 R_2 - $\text{Si}(R_3)(R_4)(R_5)$ ， R_3 、 R_4 及 R_5 分别为 C_1 - C_{10} 烷基，它们可以相同也可以不同。

[0031]



[0032] R_2 为 C_1 - C_{10} 烷基或芳烃基。

[0033] 具体的，本发明方法包括下列步骤：

[0034] (1) 以 3,3-(亚乙二氧基)-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-3,17-二酮（简称“3-缩酮”）为原料，以醇类为反应溶剂，弱酸性条件下，于 -10°C 至室温下，与氰基试剂反应，选择性得到 17β -氰基物化合物 III。醇类溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇，优选甲醇；氰基化试剂选自氰化钠、氰化钾、丙酮氰醇或氰化氢等氰化试剂，优选氰化钠或氰化钾；酸优选甲酸或冰醋酸；反应温度优选 -10°C - 25°C ，反应原料与氰基化试剂摩尔比 1 : 1.1-1.5，反应时间 2-24h。

[0035] (2) 化合物 III 在溶剂中，在酸性条件下，与羟基保护基试剂反应得到化合物 IV。溶剂选自二氯甲烷或氯仿等卤代烃类，或 THF（四氢呋喃）、乙醚或异丙醚等醚类，优选二氯甲烷、THF 或乙醚。羟基保护基试剂选自三甲基硅锂、三甲基氯硅烷、氯甲基二甲基氯硅烷等硅烷化物，或选自乙烯基乙醚、乙烯基正丙醚、乙烯基正丁醚或乙烯基甲醚等乙烯基醚 $\text{CH}_2 = \text{CHOR}_1$ ，或选自醋酸酐或丙酸酐等羧酸酐，或选自羧酸或酰氯等，或选自 2,3-二氢吡喃等，优选乙烯基乙醚或 2,3-二氢吡喃；酸选自对甲苯磺酸，酸的量为化合物 III 的 0.1% - 5% W/W；反应温度 -20 - 50°C ，反应原料与羟基保护基试剂摩尔比 1 : 1.1-2，反应时间 0.5-24h。

[0036] 本发明人惊奇的发现，步骤 (2) 的 17α -羟基的保护试剂选自乙烯基乙醚，2,3-二氢吡喃时，更有利于与甲基锂或甲基格式试剂反应，反应后保护基容易离去，副反应少，收率高，两步收率达 70-75%。

[0037] 显然，式 IV 化合物是合成醋酸乌利司他关键的关键中间体，并构成本发明重要的一部分。

[0038] (3) 化合物 IV 在溶剂中，经与甲基化试剂反应，接着在酸性条件下水解得到 5(10),9(11)-二烯-3,20-二酮化合物 V1 或 4,9(10)-二烯-3,20-二酮化合物 V2 或两者的混合物式 V 化合物，反应溶剂选自乙醚、异丙醚或 THF 等醚类；或选自二氯甲烷或氯仿的卤代烃等，优选乙醚、THF 或二氯甲烷；甲基化试剂选自甲基锂或甲基格式试剂，优选甲基锂；反应温度为 -30°C - 回流温度下反应，优选室温反应；反应原料与甲基化试剂摩尔比 1 : 1.1-5，优选 2-3 当量；反应时间 30 分钟 - 24h。

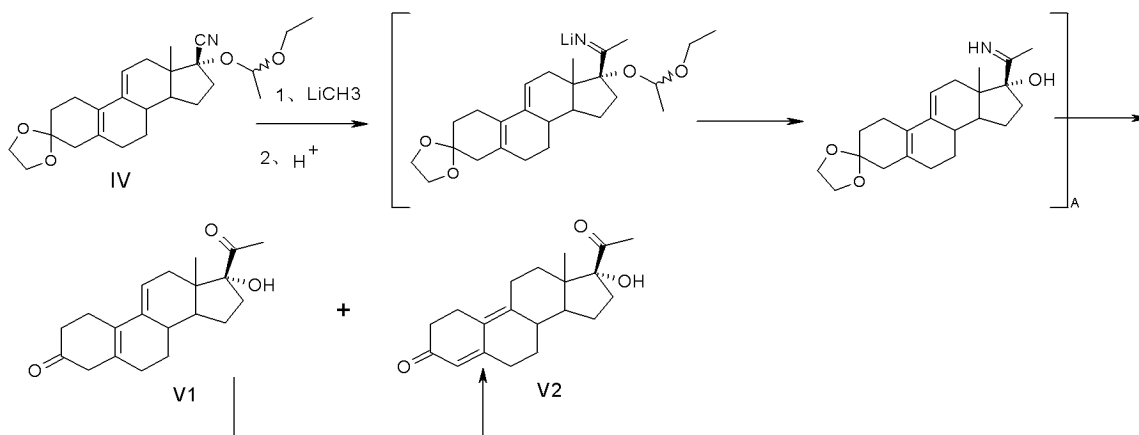
[0039] 反应结束后加冰水淬灭，然后直接加酸水解，或者经用与水不混溶的溶剂萃取，萃取溶剂选自二氯甲烷、氯仿等卤代烃，或乙酸乙酯或乙酸甲酯等酯类溶剂，或乙醚或异丙醚等醚类，或苯或甲苯等芳烃溶剂；萃取后直接加酸水解，或萃取液浓缩干后加水溶性

溶剂和酸水解。酸水解的水溶性溶剂选自甲醇、乙醇、丙酮或 THF 等溶剂；酸选自硫酸、盐酸、硫酸氢钾或硫酸氢钠等无机酸，或甲酸或冰醋酸等有机酸，优选 1-6N 盐酸；水解温度为 -40°C - 100°C ，优选 25°C - 50°C 。

[0040] 本发明人进一步发现，通过控制水解条件可以使水解先大部分生成化合物 V1，然后慢慢转化成更稳定的化合物 V2，或者通过甲醇等溶剂结晶可以得到纯的化合物 V2。实际水解过程中，通过控制不同水解条件，如酸度，温度或反应时间等，水解产物 V1 和 V2 的比例可以是任意的，但都不影响下一步反应。以乙烯基乙醚为保护基为例，式 IV 的化合物与甲基锂或甲基格氏试剂加成后水解转化成亚胺进一步水解成化合物 V（由化合物 V1 和化合物 V2 组成），

[0041] 其过程大致如下：

[0042]



[0043] 此外，在步骤 (3) 的实际反应过程，式 IV 化合物可以为单一异构体或者混合异构体进行下一步反应，优选混合异构体。

[0044] (4) 化合物 V 在室温下，对甲苯磺酸及原甲酸三乙酯或原甲酸三甲酯催化下和乙二醇反应，得到 3, 20- 双缩酮化合物 VI，溶剂优选二氯甲烷，反应温度为 0°C - 室温，反应时间为 1-8h。

[0045] 利用本发明制备的醋酸乌利司他的关键中间体即 3, 20- 双缩酮（化合物 VI）收率高，自化合物 II 到化合物 VI 收率可达约 68%，成本低。

[0046] (5) 化合物 VI 溶于二氯甲烷中，碱性条件下，加入氧化剂和全卤代丙酮室温下反应得到化合物 VII。碱选自吡啶，磷酸氢二钾，磷酸二氢钾，磷酸氢二钠，磷酸二氢钠等；氧化剂选自双氧水，间氯过氧苯甲酸等，优选双氧水；反应温度 -10 - 10°C 。

[0047] (6)，化合物 VII 在 THF，氯化亚铜催化下与 4-(N,N- 二甲基氨基) 苯基溴化镁格氏试剂加成后得到化合物 VIII，反应原料与格氏试剂摩尔比 1 : 1.5-5，反应温度 -10 - 40°C ，反应时间 2-8h。

[0048] (7) 化合物 VIII 在二氯甲烷和稀酸中搅拌下水解得到化合物 IX，酸选自盐酸、硫酸、硫酸氢钠等无机酸，优选为 0.2-4N HCl 溶液，反应温度 -10 - 50°C ，反应时间 1-5h。

[0049] (8) 化合物 IX 用冰醋酸、高氯酸或醋酐酰化反应得到醋酸乌利司他（化合物 I），优选高氯酸和醋酐中加入冰醋酸；反应温度 -40 - 25°C ，优选 -10 - 25°C ；冰醋酸的量占冰醋酸、高氯酸、醋酐构成的乙酰化试剂体积的 1-50% V/V，优选 10-15% V/V，冰醋酸的加入使得反应在 0 - 25°C 就能进行而没有副反应，而文献 CN200780021915.9 需在 -30 - 20°C 反应。

[0050] (9) 醋酸乌利司他粗品用乙醇和异丙醇 (0.5-1 : 9) 结晶得到纯度 99% 以上的醋酸乌利司他 I。

[0051] 上述方法中步骤 (2) 提供了制备醋酸乌利司他关键中间体式 IV 化合物的制备方法。

[0052] 上述方法中步骤 (3) 提供了制备醋酸乌利司他另一关键中间体式 V 化合物的制备方法。

[0053] 本发明制备关键中间体式 V 化合物的一个优选方案是化合物 III 与羟基保护基试剂反应后得到式 IV 化合物, 反应结束后不经分离直接将反应液用碱调 PH 至 7-8, 然后与甲基锂或甲基格氏试剂反应, 反应结束后直接或经处理后在溶剂和酸性条件下水解得到化合物 V; 所述羟基保护基试剂选自酸酐、酸或酰氯; 或三甲基硅锂、氯甲基二甲基氯硅烷或三甲基氯硅烷等硅烷化物; 或乙烯基乙醚、乙烯基正丙醚, 乙烯基正丁醚、乙烯基异丁醚、乙烯基甲醚等乙烯基醚; 或 2,3-二氢吡喃等。

[0054] 上述方法中步骤 (4) 提供了制备醋酸乌利司他又一关键中间体式 VI 化合物的制备方法。

[0055] 本发明制备醋酸乌利司他的一个优选方案是由化合物 VI 不经分离出各中间体连续反应得到醋酸乌利司他, 即步骤 (6) 至步骤 (9) 一锅法高收率的制备得到目标物。具体的说环氧反应结束后, 环氧物经处理后浓缩到适当体积, 与格氏试剂反应后, 用氯化铵水溶液淬灭后, 直接用酸调 PH 至 1-2, 搅拌 1-2 小时水解, 再用二氯甲烷萃取, 水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤后直接用上述乙酰化试剂乙酰化得到目标物醋酸乌利司他化合物 I。

[0056] 显然本发明路线短, 共 8 步反应, 而且反应条件温和, 更容易进行, 总收率约 25-27% 左右。而实际操作中化合物 IV 可以不用分离出来, 且步骤 (6) 至步骤 (9) 一锅法高收率的制备得到醋酸乌利司他, 因而实际反应中该路线只需制得三个中间体: 化合物 III, 化合物 V 和化合物 VI, 这样操作更简便, 宜于产业化。

[0057] 另外, 本发明提供了纯化醋酸乌利司他的方法, 即将粗品用 5-20 倍量的乙醇: 异丙醇 (0.5-1 : 9) 加热溶解冷却至 0-25°C 析晶纯化后得到纯度 99% 以上的产品。

[0058] 本发明路线短, 方法简单, 收率高, 产物纯度高, 易于产业化。

具体实施方式

[0059] 以下实施例是用来说明本发明, 而不是限制本发明。

[0060] HNMR 是 Varian INOVA-400 核磁共振仪测试,

[0061] 单晶测试是用 Bruker SMART APEX-II 单晶 X 射线衍射仪; 测试条件: CuK α 辐射, 石墨单色器, 单导管直径 $\phi = 0.50\text{mm}$, 晶体与 CCD 探测器距离 $d = 60.3\text{mm}$, 管压 40kV, 管流 30mA, 扫描方式: Φ/w 扫描。

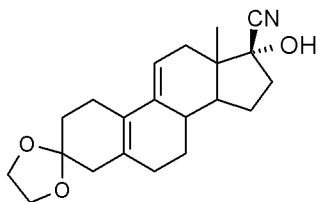
[0062] 实施例 1、3,3-亚乙二氧基-17 β -氰基-17 α -羟基-19-去甲孕甾-5(10), 9(11)-二烯 (化合物 III) 制备:

[0063] 将 3-缩酮 (2.0kg, 6.37mol)、甲醇 (12L) 和氰化钠 (343g, 7.0mol) 和冰醋酸 (440ml) 加入反应瓶中, 于室温下搅拌反应过夜, 然后倒入 24L 冰水中, 搅拌 30 分钟过滤, 滤饼水洗三次, 烘干得到白色粉末 2.06kg, mp: 176-178°C (分解), 收率 95%, HPLC 纯度 98% 以上。

[0064] MS :342 (M+1)

[0065] 单晶测试表明其绝对构型如下：

[0066]



III

[0067] 实施例 2、17 α -[(\pm)1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备：

[0068] 将实施例 1 得到的化合物 III (2.0kg, 5.87mol)、THF (14L) 以及对甲苯磺酸 (12.0g, 70mmol) 加入反应瓶中, 冰水冷却下, 室温下加乙基乙醚 (668ml, 7.04mol), 保温搅拌 4h, 加入三乙胺 (15ml), 搅拌 10 分钟, 水相用二氯甲烷萃取, 合并水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩处理得到浅黄色或无色油状物 2.43kg, 收率定量的。

[0069] 上述油状物 TLC (展开剂乙酸乙酯:石油醚=1:5) 显示两个化合物, 经低温冷冻有固体析出, 用 10 倍量乙酸乙酯石油醚 (1:2) 结晶得到大部分为极性大的产物, HPLC > 90%。取少量混合物经柱层析 (300-400 目硅胶) 分离得到 IV1 (极性小的) 和 IV2 (极性大的)。

[0070] 化合物 IV1, 浅黄色油状物:MS:315 (M+1), 651 (2M+Na); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 0.96 (d, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.24-1.34. (m), 1.37 (d, 3H) 1.44-1.50 (m, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.75-1.97 (m, 8H), 2.14-2.22 (m), 2.28 (s, 2H), 2.50-2.70 (m), 3.46-3.60 (m), 4.0 (s, 4H), 5.10 (q, 1H), 5.60 (d, 1H),

[0071] 化合物 IV2, 白色结晶, 熔点:131-134 °C :MS:315 (M+1), 651 (2M+Na); $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 0.97 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.45-1.49 (m), 1.52 (s, 1H), 1.77-1.97 (m, 8H), 2.13-2.28 (m, 6H), 2.52 (d, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.55-3.74 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 5.02 (q, 1H), 5.59 (d, 1H),

[0072] 实施例 3、17 α -[(\pm)1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备：

[0073] 将化合物 III (50.0g, 0.147mol)、二氯甲烷 (500ml) 以及对甲苯磺酸 (0.3g, 1.74mmol) 加入反应瓶中, 冰水冷却下, 室温下加乙基乙醚 (17ml, 0.18mol), 保温搅拌 4h, 反应结束后同样处理得到浅黄色油状物 17 α -[(\pm)1-(1-乙氧基)乙基]-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯 60.7g, 收率定量。

[0074] 实施例 4、17 α -[(\pm)1-(1-正丙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备：

[0075] 改用乙基正丙基醚反应, 同实施例 3 处理得到浅黄色油状物, 收率定量。TLC 显示两个化合物。

[0076] MS :324 (M-OCH(OC₃H₇)CH₃), 368 (M-OC₃H₇), 450 (M+Na), 877 (2M+Na)

[0077] 实施例 5、17 α -[(\pm)1-(1-正丁氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧

基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备:

[0078] 改用乙烯基正丁基醚反应,同实施例3处理得到浅黄色油状物,收率定量的。TLC显示两个化合物。

[0079] MS:324(M-OCH(OC₄H₉)CH₃),368(M-OC₄H₉),464(M+Na),905(2M+Na)

[0080] 实施例6、17 α -[(\pm)1-(1-异丁氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备:

[0081] 改用乙烯基异丁基醚反应,同实施例3处理得到浅黄色油状物,收率定量。TLC显示两个化合物。

[0082] MS:324(M-OCH(OC₄H₉)CH₃),368(M-OC₄H₉),464(M+Na),905(2M+Na)

[0083] 实施例7、17 α -[(\pm)(四氢吡喃-2'-基)]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯的制备:

[0084] 改用2,3-二氢吡喃反应,同实施例3处理得到浅黄色油状物,收率定量的。TLC显示两个化合物。

[0085] MS:426(M+1),873(2M+Na)

[0086] 实施例8、化合物V的制备

[0087] 将17 α -[(\pm)1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-5(10),9(11)-雌甾二烯(12.0g,29mmol)、无水THF(120ml)加入反应瓶中,冰水冷却下,于0-10 $^{\circ}$ C滴加1.0M甲基锂2-甲基四氢呋喃溶液(58ml,58mmol),加毕,0-10 $^{\circ}$ C保温搅拌4h,加入水50ml,搅拌10分钟,分出有机相,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,减压浓缩干后,加入甲醇50ml和2N HCl溶液,25 $^{\circ}$ C下搅拌2h,倒入冰水中,分出有机相,水相乙酸乙酯萃取,合并,干燥,过滤,减压浓缩得到浅黄色粉末6.6g,mp:184-188 $^{\circ}$ C,收率约73%。TLC(展开剂乙酸乙酯:石油醚=1:2)显示两个化合物。

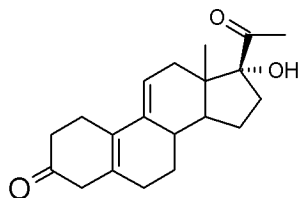
[0088] 产物以乙酸乙酯:石油醚=1:5为洗脱剂,经柱层析分离得到V1(极性小的)和V2(极性大的),并经5倍量乙酸乙酯结晶得到分析用样品。

[0089] 化合物V1,浅黄色粉末,MP:196-200 $^{\circ}$ C。

[0090] MS:315(M+1);¹HNMR(CDC₃) :0.71(s,3H),1.28-1.48(m,2H),1.64(m,1H),1.75-1.81(dd,1H),1.89-2.02(m,5H),2.22-2.24(br,1H),2.27(s,3H),2.45-2.53(m,3H),2.67-2.80(m,3H),2.80(s,1H),2.86(brs,2H),5.62(d,1H)

[0091] 单晶测试表明其绝对构型如下:

[0092]

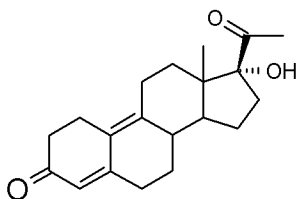


[0093] 化合物V2,浅黄色粉末,MP:197-202 $^{\circ}$ C。

[0094] MS:315(M+1);¹HNMR(CDC₃) :0.87(s,3H),1.34-1.46(m,2H),1.48-1.53(m,1H),1.59-1.66(m,1H),1.83-1.96(m,4H),2.10(dt,1H),2.26-2.30(s,3H,m,1H),2.2-2.56(m,5H),2.73(dt,1H),2.81-2.91(m,3H),5.67(s,1H)

[0095] 单晶测试表明其绝对构型如下:

[0096]



[0097] 实施例 9、化合物 V 的制备

[0098] 将 17 α -[(\pm)-1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-5(10),9(11)-雌甾二烯 (10.0g, 24.2mmol)、无水 THF (100ml) 加入反应瓶中,冰水冷却下,于 0-10 $^{\circ}$ C 滴加 1.0M 甲基锂 2-甲基四氢呋喃溶液 (48.4ml, 48.4mmol),加毕,保温搅拌 4h,加入 4NHCl 溶液 10ml,搅拌 30 分钟,静置,分出有机相,水相乙酸乙酯萃取,合并,干燥后减压浓缩,经乙酸乙酯和石油醚结晶得到浅黄色粉末 5.4g, mp :185-188 $^{\circ}$ C,收率约 71%。

[0099] 换用 1.6M 的甲基锂乙醚溶液反应,得到类似结果。

[0100] 实施例 10、化合物 V 的制备

[0101] 方法同实施例 9,将溶剂改用无水乙醚和 1.6M 的甲基锂乙醚溶液反应,得到同样的结果,收率 74%。

[0102] 实施例 11、化合物 V 的制备

[0103] 原料 17 α -[(\pm)-1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-5(10),9(11)-雌甾二烯 (4.0g, 9.68mmol),将甲基锂改用新鲜制备的甲基格式试剂反应,加毕,保温搅拌 2h,反应结束后同实施例 9 处理得到浅黄色粉末 2.1g,收率约 68%。

[0104] 实施例 12、化合物 V 的制备

[0105] 将原料换用 17 α -[(\pm)-1-(1-正丙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯 (8.0g, 18.7mmol),同实施例 9 操作,得到浅黄色粉末 4.0g,收率 70%。

[0106] 实施例 13、化合物 V 的制备

[0107] 将原料换用 17 α -[(\pm)-1-(1-正丁氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯 (10.0g, 22.7mmol),同实施例 9 操作,得到浅黄色粉末 4.7g,收率 67%。

[0108] 实施例 14、化合物 V 的制备

[0109] 将原料换用实施例 7 所制备化合物 (21.3g, 50.1mmol),同实施例 9 操作,得到浅黄色粉末 11.2g,收率约 72%。

[0110] 实施例 15、化合物 V 的制备

[0111] 将原料换用 17 α -三甲基硅氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯 (6.8g, 16.4mmol),同实施例 9 操作,得到浅黄色粉末 3.3g,收率 65%。

[0112] 实施例 16、化合物 V 的制备

[0113] 将原料换用 17 α -氯甲基二甲基硅氧基-17 β -氰基-3,3-亚乙二氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯 (5.0g, 11.2mmol) 同实施例 9 操作,得到浅黄色粉末 2.4g,收率 68%。

[0114] 实施例 17、化合物 V2 的制备:

[0115] 将 17 α -[(\pm)-1-(1-乙氧基)乙基]氧基-17 β -氰基-3,3-乙二氧-5(10),

9(11)-雌甾二烯 (50.0g, 0.121mol), 乙醚 (500ml), 于 0-10°C 滴加 1.6M 甲基锂乙醚溶液 (380ml, 0.61mol), 加毕, 室温搅拌 4h, 倒入冰水中, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯萃取到无产物, 合并有机相, 水洗一次, 干燥, 过滤浓缩至恒重约 58g, 加入 20 倍量丙酮, 加入 4N HCl 溶液 80ml, 25°C 搅拌 8h, 倒入 5 倍量冰水中, 用二氯甲烷萃取至无产物, 合并有机相, 饱和碳酸氢钠水溶液和水各洗一次, 干燥, 过滤浓缩至干, 加入乙酸乙酯 50ml, 冷却, 搅拌 30 分钟, 过滤得到浅黄色固体 27.4g, mp : 195-199°C, 收率约 72%。TLC 显示为化合物 V2。

[0116] 实施例 18、化合物 V 的制备:

[0117] 将化合物 III (1.5kg, 4.40mol)、THF (7.5L) 以及对甲苯磺酸 (5g) 加入反应瓶中, 室温下加乙烯基乙醚 (632ml, 6.6mol), 保温搅拌 3h, 然后冷却至 0°C, 用三乙胺将反应液 PH 调至中性, 于 0-10°C 滴加 1.6M 甲基锂乙醚溶液 (8.0L, 12.8mol), 加毕, 保温搅拌 8h, 缓慢滴加 2N HCl 溶液 300ml, 25°C 搅拌 4h, 静置, 分出有机相, 水相乙酸乙酯萃取 600ml*6, 合并, 水洗, 干燥后减压浓缩恒重, 经 5 倍量乙酸乙酯加热溶解, 冷却结晶得到浅黄色粉末 1036g, mp : 183-187°C, 收率约 75%。

[0118] 实施例 19、3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17 α -羟基-19-去甲孕甾-5(10), 9(11)-二烯(化合物 VI) 的制备:

[0119] 将化合物 VI (1035g, 3.30mol)、二氯甲烷 (11L)、乙二醇 (1000ml, 17.9mol)、原甲酸三甲酯 (1400ml, 8.4mol) 加入反应釜中, 然后于 25°C 下加入对甲苯磺酸 (30g, 0.15mol), 于室温反应 5h 原料消失后, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中 (5kg), 搅拌 30 分钟, 水相用二氯甲烷萃取至无产物 2L*2 次, 合并有机相, 水洗一次, 有机相无水硫酸镁干燥, 加入吡啶 10ml, 40°C 减压浓缩至无二氯甲烷, 加入甲醇 600ml, 冷却 0-10°C, 搅拌 30 分钟, 过滤, 烘干得到 1192g, 收率 90%。

[0120] 实施例 20、3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17 α -羟基-5 α , 10 α -环氧-19-去甲孕甾-9(11)-烯(化合物 VII) 的制备:

[0121] 将化合物 VI (1190g, 2.96mol), 二氯甲烷 (12L), 吡啶 (20ml)、三水六氟丙酮 (270ml, 1.93mol), 冷却至 0-5°C, 缓慢滴加 50% 双氧水 (970ml, 20mol), 于 -5-5°C 反应 3-4h 原料消失后, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取两次合并, 用 10% 硫代硫酸钠水溶液 (500ml) 洗涤一次, 有机相水洗至中性 (500ml*2), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩至恒重约 1310g (理论 1237g), 5 α , 10 α -环氧物 : 5 β , 10 β 环氧物 = 8 : 2, (HPLC 检测) 产物无需纯化即可投入下一步反应。

[0122] 实施例 21、3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-5 α , 17 α -二羟基-11 β -[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-9(11)-烯(化合物 VIII) 的制备:

[0123] 将 Mg (165g, 6.87mol)、1,2-二溴乙烷 (2ml) 和 THF (200ml) 加入三口烧瓶, 滴加 4-溴-N,N-二甲基苯胺 (1380g, 6.9mol) 和 THF (3000ml), 加热引发反应后保持 40-50°C 下滴加, 加毕, 于 40-50°C 搅拌反应 3h 得到灰黑色格氏试剂, 冷却至 25°C, 加入氯化亚铜 (43g, 0.44mol), 冷却下滴加实施例二十所制备环氧化物 (约含 5 α , 10 α -环氧物 2.3mol) 的二氯甲烷 (4L) 溶液, 保持温度 10-20°C, 加毕保温搅拌 2h, 倒入冰的 3000ml 饱和的 NH₄Cl 水溶液中, 搅拌 10 分钟, 分出有机相, 水相用二氯甲烷萃取 2000ml*5 次, 有机相合并水洗 3 次, 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩至泡沫状, 加入乙酸乙酯 800ml, 70°C 加热 10 分钟, 冷却至 10-20°C 搅拌 30 分钟, 过滤, 乙酸乙酯洗涤两次, 烘干得到近白色粉末 957g, 两步收率 60%,

mp :230-234°C, HPLC > 95%。

[0124] 实施例 22、17 α -羟基-11 β -[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-4,9(10)-二烯-3,20-二酮(化合物 IX)的制备:

[0125] 将实施例 21 得到化合物 VIII(950g, 1.76mol)、2N HCl(4000ml)溶液加入反应瓶中,25°C下搅拌 2h, TLC 检测原料消失后,用二氯甲烷萃取 5 次 3000ml*2, 1000ml*3, 合并,依次用饱和碳酸氢钠水溶液,水各洗一次,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩至约 3000ml 备用。

[0126] 实施例 23, 醋酸乌利司他(I)的制备:

[0127] 将实施例 22 得到化合物 IX 的二氯甲烷溶液、冰醋酸(200ml, 3.50mol)加入反应瓶中,冰水冷却至-10°C,加入 70%高氯酸(237ml, 3.92mol),然后搅拌下于-0-10°C下滴加醋酐(1400ml, 14.9mol),保温搅拌 1h-2h 后,加入冰水 3kg,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取 6 次 500ml*6, 合并,依次用 800ml 饱和碳酸氢钠水溶液,800ml 水各洗一次,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩至恒重,加入异丙醇 800ml,搅拌 30 分钟,过滤 60°C 烘干得到浅黄色固体 790g,再用 8000ml 异丙醇:乙醇(95:5)加热溶解,1%活性炭脱色过滤,冷却至 10°C 搅拌 1h,过滤,60°C 烘干得到浅黄色结晶 586g, mp :151-153, 两步收率约 70%; HPLC > 99%。

[0128] 实施例 24, 醋酸乌利司他(I)的制备:

[0129] 将 3,20-双缩酮(100g, 0.25mol), 二氯甲烷(1L), 吡啶(5ml)、三水六氟丙酮(20ml, 143mmol), 冷却至-10-0°C, 滴加 50%双氧水(70ml, 1.44mol), 于-5-5°C 反应 2-3h 原料消失后,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取两次合并,用 10%硫代硫酸钠水溶液(10ml)洗涤一次,有机相水洗两次(50ml*2),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩至恒重约 200ml。

[0130] 将 Mg(9.6g, 0.4mol)、1,2-二溴乙烷(1ml)和 THF(50ml)加入三口烧瓶,滴加 4-溴-N,N-二甲基苯胺(71g, 0.35mol)和 THF(200ml)溶液,加热引发反应后保持回流下滴加,加毕,于 50-60°C 搅拌反应 3h 得到格氏试剂,冷却至 25°C,加入氯化亚铜(3g, 30mmol), 25°C 搅拌 30 分钟后,冷却下滴加上述环氧化物的二氯甲烷溶液,保持温度 10-20°C,加毕保温搅拌 2h,倒入冰的 500ml 饱和的 NH₄Cl 水溶液中,搅拌 10 分钟,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取 400ml*5 次,有机相合并,加入 1000ml 2N HCl 溶液。于 25°C 下搅拌 2h,分出有机相,水相用二氯甲烷萃取 200ml*3, 合并有机相,依次用饱和碳酸氢钠水溶液,水各洗一次,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液转入反应瓶中,加入冰醋酸(18ml, 315mmol),冷却至-10-0°C,加入 70%高氯酸(24ml, 295mmol),然后搅拌下于-10-0°C 滴加醋酐(140ml, 1.49mol),保温搅拌 30 分钟后,水相用二氯甲烷萃取两次 200ml*3, 合并,依次用饱和碳酸氢钠水溶液,水各洗一次,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩至干约 110g,经用 10 倍量异丙醇:乙醇(95:5)重结晶得到浅黄色结晶 61.2g, mp :145-148°C; 收率 52%, HPLC > 97%。产物再次用异丙醇:乙醇(95:5)重结晶,60°C 烘干得到浅黄色结晶的产物 46.0g, mp :152-155°C, 收率 75%, HPLC > 99%。