

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610052956.1

[51] Int. Cl.
C07J 9/00 (2006.01)
C07J 75/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年2月7日

[11] 公开号 CN 1908003A

[22] 申请日 2006.8.15

[21] 申请号 200610052956.1

[71] 申请人 浙江大学

地址 310031 浙江省杭州市下城区延安路浙
江大学湖滨校区药学院

[72] 发明人 章国林 俞永平

[74] 专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公司
代理人 冯子玲

权利要求书1页 说明书3页

[54] 发明名称

9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-
3,20-二酮合成法

[57] 摘要

9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-
3,20-二酮合成法为医药化学领域。以孕甾-1,
4,9(11),16-四烯-3,20-二酮为原料,在N-
溴代酰胺、有机溶剂、高氯酸存在下,保留分子中
的1,4,16位双键,选择性地对9(11)位双键进行
羟溴化合成甾体化合物9 α -溴-11 β -羟基孕甾
-1,4,16-三烯-3,20-二酮。本发明合成的
甾体化合物9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-
三烯-3,20-二酮未见国内外文献报道,为新化合
物。所合成的步骤简单,反应条件温和,操作简
便,收率高。

1、9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮合成法，其特征在于：以孕甾-1, 4, 9(11), 16-四烯-3, 20-二酮为原料，在 N-溴代酰胺、有机溶剂、高氯酸存在下，保留分子中的 1, 4, 16 位双键，选择性地对 9(11)位双键进行羟溴化合成甾体化合物 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮。

2、按权利要求 1 所述 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮合成法，其特征在于：所述 N-溴代酰胺指 N-溴代丁二酰亚胺，N-溴代乙酰胺其一。

3、按权利要求 1 所述 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮合成法，其特征在于：所述有机溶剂指四氢呋喃，二氧六环其一。

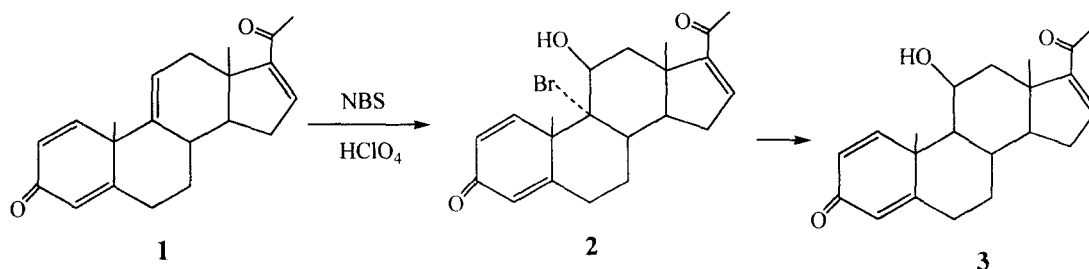
9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮合成法

技术领域

本发明属于化学技术领域，涉及药物合成，具体为一种甾体抗炎药瑞美松龙(Rimexolone)的中间体 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮的合成法。

背景技术

11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮（化合物 3）是合成甾体抗炎药瑞美松龙(Rimexolone)的中间体，瑞美松龙具有抗炎、抗过敏功效高，副作用小，长期使用不会造成眼内压升高等优点，是目前唯一安全的眼科甾体抗炎药物。11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮可以通过 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮(化合物 2)脱溴后得到。



本发明的目的是发明一种合成 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮的方法。

发明内容

我们以合成地塞米松的中间体孕甾-1,4,9(11),16-三烯-3,20-二酮(化合物 1)为原料，在 N-溴代酰胺、有机溶剂、高氯酸存在下，保留分子中的 1,4,16 位双键，选择性地对 9(11) 位双键进行羟溴化合成 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮。

上述 N-溴代酰胺指 N-溴代丁二酰亚胺，N-溴代乙酰胺其一。

上述有机溶剂指四氢呋喃，二氧六环其一。

本发明合成的甾体化合物 9 α -溴-11 β -羟基孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮未见国内外文献报道，为新化合物。所合成的步骤简单，反应条件温和，操作简便，收率高。

具体实施方式

例 1

在反应瓶中加入孕甾-1, 4, 9(11), 16-四烯-3, 20-二酮 (3.08g, 0.01mol), 四氢呋喃 45 毫升, N-溴代丁二酰亚胺 (2.4g, 0.013mol), 28 毫升 0.64mol/L 高氯酸水溶液, 室温搅拌 4 小时。停止反应, 往反应瓶中加入 6 毫升饱和亚硫酸钠溶液, 减压浓缩除去四氢呋喃后加入 200 毫升水, 搅拌 1 小时, 析出固体, 减压过滤, 用 100 毫升水洗固体三次, 真空干燥所得的固体用甲醇和二氯甲烷重结晶, 得白色固体 3.75g, 收率为 95%。mp: 170 °C (分解)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ=1.15 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.69(s, 3H), 1.99(m, 1H), 2.05(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.22-2.40(m, 5H), 2.66-2.68(m, 1H), 4.55(s, 1H), 5.63(brs, 1H), 5.98(t, J=1.2Hz, 1H), 6.22 (dd, J=1.6Hz, J=10Hz, 1H), 6.87(dd, J=1.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 7.34(d, J=10Hz, 1H)。MS: m/z=404(M⁺), 406 (M⁺+2)。

熔点由 Büchi Melting Point B-540 熔点仪测定, ¹H NMR 由 Bruker Avance DMX400 核磁共振仪测定, 质谱由 GC-HP-5989 质谱仪测定。

例 2

在反应瓶中加入孕甾-1, 4, 9(11), 16-四烯-3, 20-二酮 (3.08g, 0.01mol), 四氢呋喃 45 毫升, N-溴代乙酰胺 (1.79g, 0.013mol), 28 毫升 0.64mol/L 高氯酸水溶液, 室温搅拌 4 小时。停止反应, 往反应瓶中加入 6 毫升饱和亚硫酸钠溶液, 减压浓缩除去四氢呋喃后加入 200 毫升水, 搅拌 1 小时, 析出固体, 减压过滤, 用 100 毫升水洗固体三次, 真空干燥所得的固体用甲醇和二氯甲烷重结晶, 得白色固体 3.67g, 收率为 93%。

例 3

在反应瓶中加入孕甾-1, 4, 9(11), 16-四烯-3, 20-二酮 (3.08g, 0.01mol), 二氧六环 45 毫升, N-溴代丁二酰亚胺 (2.4g, 0.013mol), 28 毫升 0.64mol/L 高氯酸水溶液, 室温搅拌 4 小时。停止反应, 往反应瓶中加入 6 毫升饱和亚硫酸钠溶液, 减压浓缩除去四氢呋喃后加入 200 毫升水, 搅拌 1 小时, 析出固体, 减压过滤, 用 100 毫升水洗固体三次, 真空干燥所得的固体用甲醇和二氯甲烷重结晶, 得白色固体 3.60g, 收率为 91%。

例 4

在反应瓶中加入孕甾-1, 4, 9(11), 16-四烯-3, 20-二酮 (3.08g, 0.01mol), 二氧六环 45 毫升, N-溴代乙酰胺 (1.79g, 0.013mol), 28 毫升 0.64mol/L 高氯酸水溶液, 室温搅拌 4 小时。停止反应, 往反应瓶中加入 6 毫升饱和亚硫酸钠溶液, 减压浓缩除去四氢呋喃后加入 200 毫升水, 搅拌 1 小时, 析出固体, 减压过滤, 用 100 毫升水洗固体三次, 真空干燥所得的固体用甲醇和二氯甲烷重结晶, 得白色固体 3.65g, 收率为 92%。