

五、發明說明 (3)

何殘基，尤其為含有 1 至 6 個碳原子之烷基團，例如甲基，乙基，丙基，四氫吡喃基團，或甲矽烷基化醚之殘基，例如三烷基甲矽烷基諸如三甲基—或二甲基特丁基甲矽烷基等，三芳基甲矽烷基諸如三苯基甲矽烷基等或二芳基烷基甲矽烷基諸如二苯基特丁基甲矽烷基等。

當 R' 代表酯殘基時，則其可為熟諳此藝者已知之任何殘基，尤其為含 1 至 8 個碳原子之酯基團，例如，甲酯基，乙酯基，丙酯基，丁酯基，戊酯基或苯酯基。

當 R_1 代表經醚或酯形式保護之羥基官能基時，則其 R' 為上述醚或酯殘基中之一者，這些殘基當然不必相同。

本發明之主旨尤其為如上所述之方法，其中，最初係使用式 (II) 化合物，其中 A 及 B 環為殘基者：



其中 R_3 乃如上所述且 3 位置之酮官能基為游離形式。

本發明之主旨尤其亦關於如上所述之方法，其中，最初係使用式 (II) 化合物，且其中 R_1 及 R_2 共同形成第二個鍵，或者 R_1 及 R_2 共同形成 β 位置之環氧化物，或者 R_1 代表 β 位置之羥基官能基（游離或以醚或酯形式加以保護）且 R_2 代表 α 位置之氟原子且 R_3 代表氫原子，氟原子或甲基團，最好為氫原子者。

甲基化劑可為甲基化之銅衍生物，例如 CH_3Cu ，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

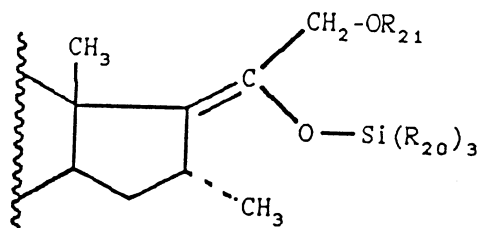
裝

訂

線

五、發明說明 (5)

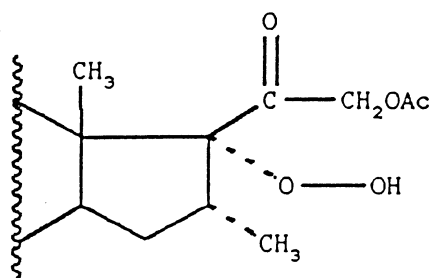
之催化劑之存在下以甲基化劑將未飽和之 1 6 衍生物甲基化，目的在於將下列衍生物由中間分離



繼而以過酸處理以形成 1 7 α - 2 0 環氧化物，最後再使用酸或鹼水解。

本發明方法不需要將任何中間體予以分離，將甲基化反應中所得產物直接水解，而後於至今從未熟知且於工業觀點上特別有用之狀況下氧化。其完成步驟乃比已知之方法，尤其比上述專利申請書之方法直接得多。

英國專利 2, 0 0 1, 9 9 0 號亦說明式 (I) 化合物之製法，其包括 (如上所述) 將未飽和和 1 6 衍生物予以甲基化，而後製備下式之氫過氧化物並予分離：



繼而以鋅於乙酸中還原或以鹼生碘化物於脂族酮中還原。必需注意的是 1) 此種先將氫過氧化物分離，而後將之以還原劑處理之方法由於在操作中固有之危險，故在工業上並不可行； (2) 其與吾人之專利申請書之方法不同，吾人之方法係藉使用可相容之還原劑以單一階段形式進行氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

2 , 3 4 5 , 7 1 1 、 2 , 8 8 3 , 4 0 0 、
 2 , 9 6 3 , 4 9 6 、 2 , 9 6 6 , 5 0 4 、
 2 , 9 7 5 , 1 9 7 、 3 , 0 2 9 , 2 3 3 、
 3 , 2 1 0 , 3 4 1 、 3 , 3 7 7 , 3 4 3 、
 3 , 8 3 9 , 3 6 9 、 3 , 9 7 6 , 6 3 8 、
 4 , 0 3 1 , 0 8 0 、 4 , 2 7 7 , 4 0 9 、
 4 , 9 2 9 , 3 9 5 號 , 德國專利 2 , 2 0 7 , 4 2 0 號
 , 荷蘭專利 6 9 0 2 5 0 7 號或比利時專利
 5 3 9 , 4 9 8 、 5 4 0 , 4 7 8 、 7 1 1 , 0 1 6 號中
 , 或可以這些專利所述之化合物作為初始物質並藉熟諳此
 藝者已知之方法輕易製得。

式 (I) 之 1 6 α - 甲基化合物已知具有消炎之效力
 且其處方尤其包括地塞米松 , 其衍生物 (6 α - 氟基) 氟
 米松 , (6 α - 氟基 9 H) 對氟米松及可能之先質 (Δ 9
 , 1 1 , 9 α - OH 或 9 , 1 1 - 環氧基) 。

下列實例係說明本發明 , 但不限定之。

實例 1 : 9 β , 1 1 β - 環氧基 1 6 α - 甲基 1 7 α
 - 羥基 2 1 - 乙醯氧基娠 1 , 4 - 二烯 3 , 2 0 -
 二酮

將 0 . 1 克一元乙酸酮 , 3 . 8 3 克 9 β , 1 1 β
 - 環氧基 2 1 - 乙醯氧基娠 1 , 4 , 1 6 (1 7) -
 三烯 3 , 2 0 - 二酮及 5 0 立方公分四氫呋喃共同於
 2 0 $^{\circ}$ C 下 , 於惰性氣體氣層下混合 1 5 分鐘 , 而後將溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

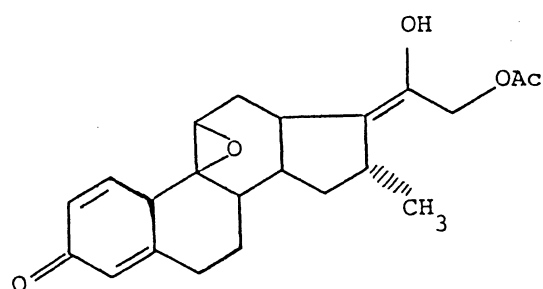
裝

訂

線

五、發明說明(9)

2. 16 : OAc 中之 CH_3 ;
2. 94 : 17-OH 中之 H ;
3. 21 : 11 位置之 H ;
4. 69 - 5. 04 : 21 位置之 2H ;
6. 14 : 4 位置之 H ; 6. 20 : 2 位置之 H ;
6. 62 : 1 位置之 H 。

中間體烯醇之分析：IR 光譜 (CHCl_3) (於惰性氣層下)

- 3588 + 締合之 3430 cm^{-1} (F) : OH ;
- 1738 cm^{-1} (肩) ,
- 1718 cm^{-1} (max) ; $>=O$;
- 1663 cm^{-1} $>=O$,
- 1625 cm^{-1} $C=C$,
- 1607 cm^{-1} 共軛者 : Δ_{1-4} 3-酮。

RNM 光譜 (CDCl_3 , 400 MHz, ppm)

- 5, 17 及 5, 20 (s) 異構體 E + Z : OH ,
- 1, 01 (d) 及 1, 08 (d) : CH_3-CH ;
- 1, 08 (s) 及 1, 10 (s) : 18-Me ;
- 1, 45 : 19-Me ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

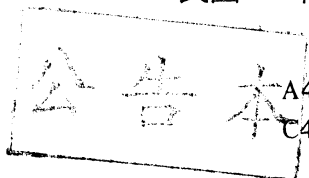
裝

訂

線

民國 91 年 3 月修正

申請日期	82 年 5 月 25 日
案 號	82104136
類 別	C07J 71/60, 5/60



(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I222976		
一、發明 名稱	中 文	16 α -甲基類固醇之製造方法
	英 文	New preparation process for 16 α -methyl steroids
二、發明 創作人	姓 名	(1) 秦·布恩狄亞 Buendia, Jean (2) 派崔克·洛席爾 Roussel, Patrick (3) 麥克·維瓦特 Vivat, Michel
	國 籍	(1) 法國 (2) 法國 (3) 法國
	住、居所	(1) 法國普洛塞馬恩 F 九四一七〇艾米里路三之一號 3 bis, Impasse Emilie, F 94170 Le Perreux Sur Marne, France (2) 法國塔伊斯 F 九四三二〇·羅斯維·總統大道四九號 49, Avenue du President, Roosevelt, F 94320 Thiais, France (3) 法國拉尼塞馬恩 F 七七四〇〇歐托斯崔德路十四號 16, Chemin de l'Autostrade, F 77400 Lagny Sur Marne, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 羅素優克來夫公司 Roussel-Uclaf
	國 籍	(1) 法國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國羅曼維爾 F 九三二三〇諾茲路一〇二號 102, route de Noisy, F 93230 Romainville, France
	代 表 人 姓 名	(1) 秦克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude

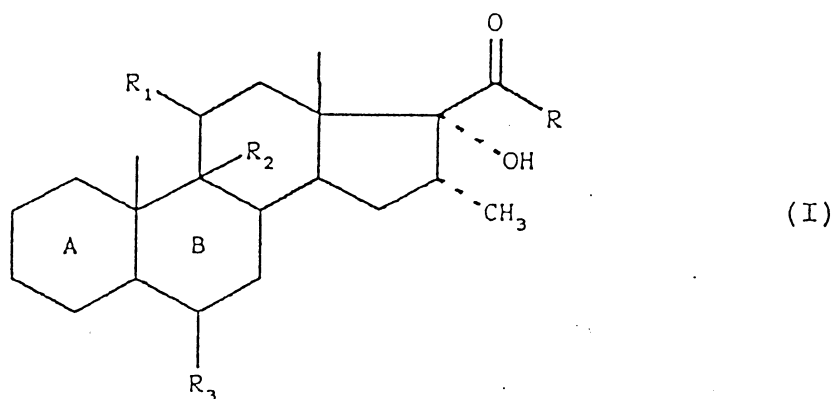
修正 84 5 12
本年 月 日
補充

A6
B6

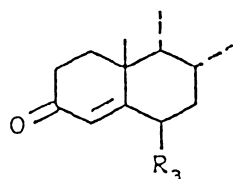
五、發明說明(1)

本發明係關於 16 α - 甲基類固醇之新穎製法。

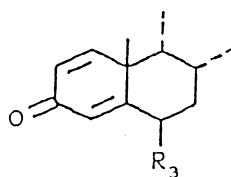
因此，本發明之主旨為式 (I) 化合物之製法：



其中 A 及 B 環代表如下殘基：



其中第 3 位置中之酮官能基乃任以縮酮、硫縮酮或半硫縮酮或烯醇醚形式經保護，或代表如下殘基：



R 代表甲基團或 $-CH_2-OR'$ 基團，其中 R' 代表氫原子或醚殘基或酯殘基， R_1 與 R_2 共同形成第二個鍵，或者 R_1 與 R_2 共同形成 β 位置之環氧化物，或者 R_1 代表氫原子，酮官能基或 α 或 β 位置中之羥基官能基（游離或以醚或酯形式加以保護）且 R_2 代表氫原子，或者 R_1 代表氫原子且 R_2 代表 α 位置之羥基官能基，或者 R_1 代表 β 位置之羥基官能基（游離或以醚或酯形式加以保護）且 R_2 代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

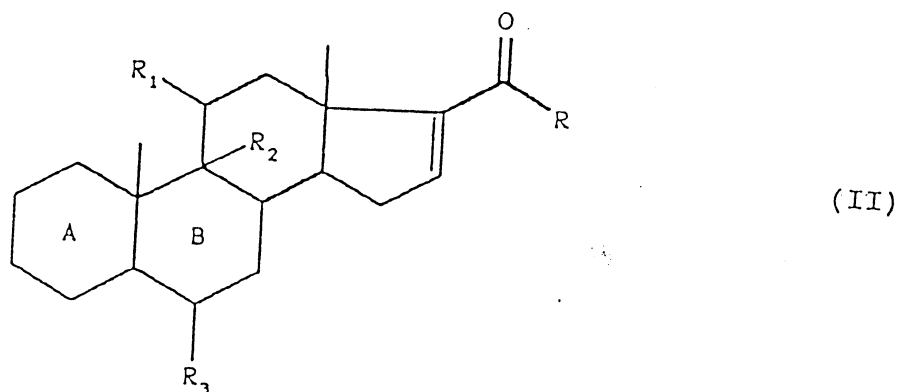
經濟部中央標準局員工消費合作社印

修正 84 年 5 月 1 日
補充

A6
B6

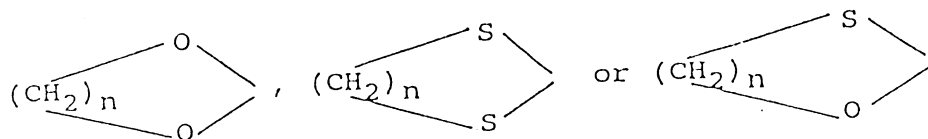
五、發明說明 (2)

表 α 位置之氟或溴原子，且 R_3 代表氫原子或於 α 或 β 位置之氟原子或甲基團，其係將式 (II) 化合物



其中 A、B、R、 R_1 、 R_2 及 R_3 乃具有已指定之定義，以甲基化劑於以銅為底之催化劑之存在下處理，而後將所得甲基化之烯醚化物中間體水解以得相關之烯醇，再以分子氧於銅之還原及錯合劑之存在下氧化，以得期望化合物。

當 3 位置之酮官能基以縮酮、硫縮酮或半硫縮酮形式經保護時，則其最好為下式基團：



其中 n 相當於 2 或 3，尤其為乙二氧撐或乙二硫撐基團。

當 3 位置之酮官能基係以烯醇醚形式被保護時，則最好為含 1 至 8 個碳原子之烷氧基或烷氧基烷氧基團，尤其為甲氧基，乙氧基，乙氧基乙氧基或 1-乙氧基-乙氧基團，此事例中之 A 及 B 環包含 3，5 雙鍵之系統。

當 R' 代表醚殘基時，則其可為熟諳此藝者已知之任

修正 84 年 5 月 12 日
本 稿 充

A6

B6

五、發明說明(4)

(CH_3)₂CuMg, (CH_3)₂CuLi 或最好為氯化, 溴化或碘化甲基鎂, 其係於銅為底之催化劑之存在下使用。催化劑可為鹽諸如乙酸銅, 丙酸銅或氯化銅, 氯化亞銅, 溴化亞銅, 碘化亞銅或氰化亞銅, 亦為錯合劑, 例如乙醯醋酮酸銅, 二甲基硫溴化亞銅或三正丁膦氯化亞銅或熟諳此藝者已知之同類型之其它錯合劑。以乙酸銅及丙酸銅特別理想。

操作係於溶劑, 最好於醚諸如四氫呋喃、二噁烷、特丁基甲基醚、二甲氧基乙烷中進行。以四氫呋喃特別理想。

操作最好於 0 至 - 30 °C 下, 尤其於 - 20 °C 下進行。

甲基化中間體之水解作用最好藉將反應溶液倒至單鹼性磷酸鹽水性溶液, 例如磷酸鈉或鉀水性溶液中, 或於弱酸性 pH 之緩衝液, 尤其是磷酸鹽緩衝液中, 於氯化銨水性溶液中, 或更常於弱酸劑諸如乙酸, 丙酸或丁酸中進行。

烯醇之氧化作用係藉將氧吹泡通過或者最好將空氣吹泡通過水解作用介質中來進行, 而操作係於可與氧化劑相容之銅還原及錯合劑之存在下, 尤其是二烷基硫, 四氫噻吩, 三烷基或三苯基亞磷酸鹽或三苯膦之存在下進行, 以二甲基硫及四氫噻吩特別理想。操作最好於室溫下進行。

式 (I) 化合物之製法業已述於專利申請案 WO 87 / 07612 號中。此專利申請書之方法包括於以銅為底

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正 84 5 12
本 年 月 日
補充

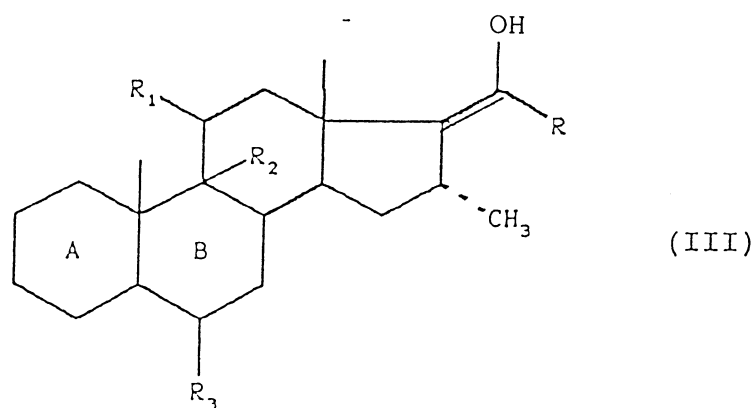
A6

B6

五、發明說明(6)

化及還原作用，而上述方法由於所用試劑間不可相容，故並不容許於此。換言之，吾人之專利申請書之方法所根據之原理並不相同，且其主要係關於其所使用之還原（或可氧化性）配合基，而其存在為絕對必要的。

此外，本發明之主旨亦關於作為新穎工業中間體，尤其作為供完成本發明法之新穎必要中間體之式（III）化合物：



其中 A、B、R、R₁、R₂及 R₃乃如上所述，尤其，上述式（III）化合物為其中 A 及 B 環代表剩餘之



其中 R₃乃如上所述且 3 位置之酮官能基為游離形式者，及其中 R₁及 R₂共同形成第二個鍵，或者 R₁與 R₂共同形成 β 位置之環氧化物，或者 R₁代表 β 位置之羥基官能基（游離或以醚形式予以保護）且 R₂代表 α 位置之氟原子且 R₃代表氫原子，氟原子或甲基團者。

式（II）化合物為已知且述於（例如）美國專利

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

修正 84 5 12
本 年 月 日
補充

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(8)

冷卻至 -20°C ，再將 3, 75 立方公分 3 M 溴化甲基鎂之乙醚溶液徐緩置入。繼而於 -20°C 下攪動一小時。亦將 40 立方公分 13.6 % 磷酸二氫鉀之水性溶液冷卻至約 0°C ，再將以上所得混合物於攪動約 5 分鐘之狀況下加入。令烯醇溶液之溫度於攪拌動狀況下增加，繼而於 $+15^{\circ}\text{C}$ 下，於空氣之存在下將 4 立方公分之二甲基硫加入。

於攪動狀況下令空氣起泡通過混合物中，同時令溫度增加，再將帶走之二甲基硫冷凝。3 小時後，將另 2 立方公分二甲基硫加入，並將空氣連續起泡通過 2 小時。薄析及以乙酸乙酯萃取後，將有機相以水清洗，並予乾燥及將溶劑蒸發出。繼而將餘留物於矽膠上進行色層分離並以二氯甲烷－乙醚混合液 (7 - 3) 洗提。即得 3.124 克期望之結晶產物。

I R 光譜 (CHCl_3)

於 3616 cm^{-1} ，

$1747 - 1728\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{O}$)，

$1663 - 1624 - 1607\text{ cm}^{-1}$ (1, 4 3

－酮) 下吸收。

N M R 光譜 (CDCl_3 , 300 MHz, ppm)

0.88 : 1.6 - CH_3 ;

0.93 : 1.8 - CH_3 中之 H;

1.44 : 1.9 - CH_3 中之 H;

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印

修正
補充

84年5月12日

A6
B6

五、發明說明(10)

2, 11 (s) - 2, 12 (s) : OAc ;

3, 15 及 3, 19 : H₁₁ ; 4, 49 (d) 及

4, 67 (d) : C - CH₂O ;

6, 16 : H₄ ; 6, 20 (dd) : H₂ ;

6, 61 (d) , 6, 63 (d) : H₁ 。

金屬之分析：

鎂：形成烯醇化物所需之理論化學計量之 0.1 至 0.2 %，

鹼：形成烯醇化物所需之理論化學計量之 1 至 2 %。

實例 2：9β, 11β - 環氧基 1,6α - 甲基 1,7α - 羥基 娠 1,4 - 二烯 3,20 - 二酮

操作係依實例 1 之方法進行，但最初係使用 0.02 克一元乙酸酮及 0.649 克 9β, 11β - 環氧基 娠 1,4,16(17) - 三烯 3,20 - 二酮之 10 立方公分四氫呋喃液，而後使用 0.8 立方公分溴化甲基鎂 (3M 之乙醚液)，8 立方公分 13.6% 磷酸二氫鉀溶液及 1.5 立方公分二甲基硫。令攪動及空氣之起泡通過保持共 16 小時。以乙酸乙酯萃取後，再將粗製產物藉於矽膠上進行色層分離並以二氯甲烷 - 乙醚混合液 (75 - 25) 洗提而予以純化，即得 0.326 克期望之結晶產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工聘約台經社字第

修正 84 5 12
春 華 月 日
送

A6

B6

五、發明說明(11)

I R 光 譜 (C H C O)

於 3 6 1 0 cm^{-1} (O H) ,
1 7 0 6 - 1 6 8 8 cm^{-1} (C = O H) ,
1 6 6 3 - 1 6 2 5 - 1 6 0 7 cm^{-1} (1 , 4 3 - 酮)
下吸收。

N M R 光 譜 (C D C O , 3 0 0 M H z , p p m)

0 . 8 8 : 1 6 - C H O ;
1 . 0 1 (s) : 1 8 - C H O ;
1 . 4 4 (s) : 1 9 - C H O ;
2 . 2 4 (s) : - C O - C H O ;
3 . 0 5 (s) - O - H ;
3 . 2 1 (s) : H O ;
6 . 1 5 : H O ; 6 . 1 8 (d d) : H O ;
6 . 6 (d) : H O .

實例 3 : 1 6 α - 甲基 1 7 α - 羥基 2 1 - 乙 醯 氧 基
娠 1 , 4 , 9 (1 1) - 三 烯 3 , 2 0 - 二 酮

操作係依實例 1 之方法進行，但最初係使用 0 . 0 2
克一元乙酸酮，0 . 7 3 3 克 2 1 - 乙 醯 氧 基 娠 1 , 4
， 9 (1 1) ， 1 6 (1 7) - 四 烯 3 , 2 0 - 二 酮 之
1 0 立方公分四氫呋喃液，而後使用 0 . 7 7 立方公分溴
化甲基鎂 (3 M 之乙醚液) ， 7 立方公分 1 3 . 6 % 磷酸
二氫鉀溶液及 2 . 2 5 立方公分二甲基硫。令反應介質於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局資料室

84 5 12
本 年 月 日
補充

A6
B6

五、發明說明(12)

攪動及空氣起泡通過之狀況下保持共 18 小時，繼而以乙酸乙酯萃取。產物則藉於矽膠上進行色層分離並以四氫呋喃液－乙醚混合液（7－3）洗提而予以純化，即得 0.16 克期望之結晶產物。

IR 光譜 (CHCl₃)

於 3610 cm⁻¹ (OH)，

1747－1728 cm⁻¹ (C=O)，

1663－1623－1606 cm⁻¹ (1,4-3-酮) 下吸收。

NMR 光譜 (CDCl₃, 300 MHz, ppm)

0.75 : 13-CH₃;

0.94 : 16-CH₃;

1.40 : 10-CH₃;

2.17 : OAc 中之 CH₃;

4.82 及 4.99 : 21 位置中之 2H;

5.54 : 11 位置中之 H;

6.05 : 4 位置中之 H;

6.28 : 2 位置中之 H;

7.19 : 1 位置中之 H。

實例 4 : 9 α -氟基 11 β -羥基 16 α -甲基

17 α -羥基 21-乙醯氧基 1,4-二烯 3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正 84.5.12

A6

B6

五、發明說明(13)

2 0 - 二 酮

操作依實例 1 之方法進行，但最初係使用 0 . 0 2 克一元乙酸酮及 0 . 8 0 5 克 9 α - 氟基 1 1 β - 羥基 2 1 - 乙醯氧基娠 1 , 4 , 1 6 (1 7) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮之 1 0 立方公分四氫呋喃液，而後使用 1 . 5 立方公分溴化甲基鎂 (3 M 之乙醚液) ， 8 立方公分 1 3 . 6 % 磷酸一鉀溶液及 1 . 6 立方公分二甲基硫。反應介質乃於攪動及空氣起泡通過之狀況下保持共 1 7 小時，繼而以乙酸乙酯萃取。產物則藉於矽膠上進行色層分離並以二氯甲烷 - 乙酸乙酯混合液 (7 - 3) 洗提而予以純化，即得 0 . 2 7 6 克期望之結晶產物。

I R 光譜 (C H C l ₃)

於 3 4 5 0 - 3 3 6 0 c m ⁻¹ (O H) ，
1 7 4 0 c m ⁻¹ (C = O / 乙酸鹽) ，
1 7 2 0 c m ⁻¹ (非共軛之 C = O) ，
1 6 6 0 c m ⁻¹ (共軛之 C = O) 下吸收。

N M R 光譜 (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z , p p m)

0 . 9 3 (d) : 1 6 - C H ₃ ;
1 . 0 7 : 1 3 - C H ₃ ; 1 . 5 7 : 1 0 - C H ₃ ;
2 . 1 7 : O A c 中之 C H ₃ ;
3 . 3 9 : 1 7 α O H 及 1 1 β - O H ;
4 . 3 8 : 1 1 α - H ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印

五、發明說明(14)

4 . 9 2 : 2 1 位置中之 2 H ;

6 . 6 1 : 4 位置中之 H ;

6 . 3 3 : 2 位置中之 H ; 7 . 2 5 : 1 位置中之 H 。

實例 5 : 9 α - 氟基 1 1 β , 2 1 - 二乙醯氧基 1 6
 α - 甲基 1 7 α - 羥基 娠 1 , 4 - 二烯 3 , 2 0 -
二酮

操作依依實例 1 之方法進行，但最初係使用 0 . 0 2
克一元乙酸酮及 0 . 8 8 9 克 9 α - 氟基 1 1 β ,
2 1 - 乙醯氧基 娠 1 , 4 , 1 6 (1 7) - 三烯 - 3 ,
2 0 - 二酮之 1 0 立方公分四氫呋喃液，而後使用
0 . 7 8 立方公分溴化甲基鎂 (3 M 之乙醚液) ， 8 立方
公分 1 3 . 6 % 磷酸一鉀溶液及 1 . 6 立方公分二甲基硫
。令反應介質乃於攪動及空氣起泡通過之狀況下保持 1 8
小時，繼而以乙酸乙酯萃取。產物則藉於矽膠上進行色層
分離並以二氯甲烷 - 乙醚混合液 (7 5 : 2 5) 洗提而予
以純化，即得 0 . 6 3 4 克期望之結晶產物。

I R 光譜 (C H C l ₃)

於 3 6 1 5 c m ⁻¹ (O H) ，

1 7 4 6 c m ⁻¹ (- O A c) ，

1 7 3 0 c m ⁻¹ (非共軛之 C = O) ，

1 6 6 8 - 1 6 3 1 及 1 6 1 0 c m ⁻¹ : 1 , 4 3 - 酮
下吸收。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

N M R 光 譜 (C D C Cl_3 , 3 0 0 M H z , p p m)

0 . 9 3 (d) : 1 6 位 置 中 之 C H $_3$ 及

0 . 9 3 (s) : 1 3 位 置 中 之 C H $_3$;

1 . 5 8 : 1 0 位 置 中 之 C H $_3$;

2 . 1 3 - 2 . 1 5 : A c 中 之 C H $_3$;

2 . 7 4 : 1 7 α - O H ;

4 . 7 1 - 4 . 9 9 : 2 1 位 置 中 之 2 H ;

5 . 4 2 : 1 1 α 位 置 中 之 H ;

6 . 1 1 : 4 位 置 中 之 H ;

6 . 3 3 : 2 位 置 中 之 H ;

6 . 8 2 : 1 位 置 中 之 H 。

實 例 6 : 9 β , 1 1 β - 環 氧 基 1 6 α - 甲 基 1 7 α
- 羥 基 2 1 - 乙 醯 氧 基 衍 1 , 4 - 二 烯 3 , 2 0 -
二 酮

操 作 係 依 實 例 1 之 方 法 進 行 , 但 最 初 係 使 用

0 . 7 6 6 克 9 , 1 1 - 環 氧 基 衍 生 物 及 0 . 0 2 克 一
元 乙 酸 酮 之 1 0 立 方 公 分 四 氫 呋 喃 液 , 0 . 8 立 方 公 分
3 M 溴 化 甲 基 鎂 之 乙 醚 溶 液 及 8 立 方 公 分 磷 酸 鹽 緩 衝 溶 液
(1 莫 耳 磷 酸 對 1 . 2 莫 耳 蘇 打) 。

於 攪 動 及 惰 性 氣 層 及 0 $^{\circ}$ C 下 5 分 鐘 後 , 令 溫 度 升 至
1 8 $^{\circ}$ C , 繼 而 令 攪 動 及 氣 體 起 泡 通 過 持 續 3 0 分 鐘 , 再 將
1 . 2 立 方 公 分 四 氫 噻 吩 加 入 。 而 後 令 反 應 介 質 保 持 於 攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

82512

A6

B6

五、發明說明(16)

動及氣體起泡通過之狀況下 4 小時，再將另 0.4 立方公分四氫噻吩加入，並持續攪動及起泡通過。經過濾析及以乙酸乙酯萃取後，將有機相以水清洗，並予乾燥及將溶劑蒸發出。繼而將有機產物藉於矽膠上進行色層分離並以二氯甲烷－乙醚混合液（7－3）洗提而予以純化。即得 0.6075 克期望產物，其與實例 1 所得者相同。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

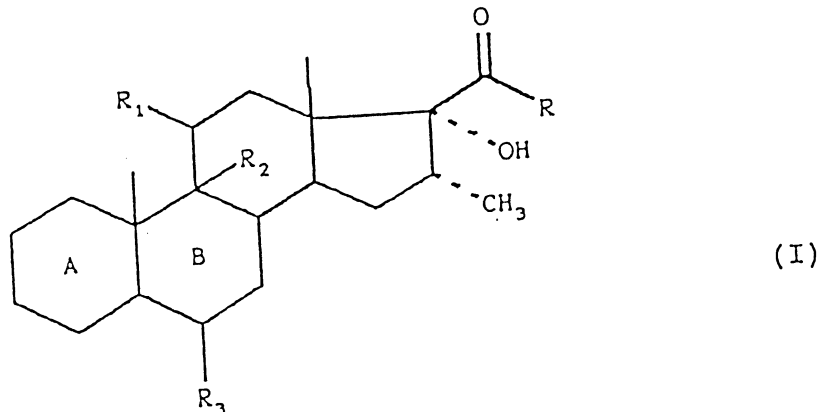
裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

16 α - 甲基類固醇之製造方法

本發明係關於式 (I) 化合物之新穎製法

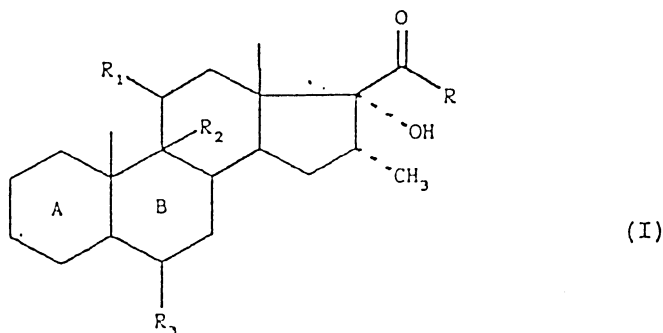


其中 A 及 B 環代表 3 - 酮基 Δ^4 6 - R_3 殘基，於 3 位置任經保護之形式，或為 3 - 酮基 $\Delta^{1,4}$ 6 - R_3 殘基，R 為甲基或 $-CH_2OR'$ ，且其中 R' 為氫或醚或酯殘基， R_1 與 R_2 形成於 β 位置之環氧化物，第二個鍵，或者 R_1 為氫，酮或 α 或 β 位置之羥基（任為醚或酯化形式），且 R_2 為氫，或者 R_1 為氫且 R_2 為 α - 羥基，或者 R_1 為任經醚化或酯化之 β - 羥基且 R_2 為於 α 位置之氟或溴，

英文發明摘要（發明之名稱：

New preparation process for 16 α -methyl steroids.

The invention relates to a new process for preparing compounds of formula (I):



in which rings A and B represent a 3-keto Δ^4 6- R_3 remainder, optionally in the protected form in position 3, or 3-keto $\Delta^{1,4}$ 6- R_3 remainder, R is methyl or $-CH_2OR'$ where R' is

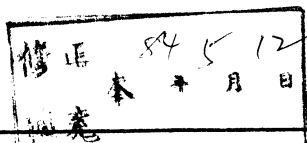
附註：本案已向

國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

法 國

1992.6.11 92-07048

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：

R₃ 爲氫， α 或 β 位置之氟或甲基，據此，乃將 16 (17) 衍生物以甲基化劑處理，而後將中間體水解，再將所得烯醚以分子氧於適當還原劑之存在下氧化。

化合物 (I) 乃已知之抗炎劑或爲可能之先質。

英文發明摘要（發明之名稱：

hydrogen or an ether or ester remainder, R₁ and R₂ form an epoxide in position beta, a second bond, or R₁ is hydrogen, ketone, or hydroxy in position alpha or beta, optionally in etherified or esterified form, and R₂ is hydrogen, or R₁ is hydrogen and R₂ is alpha-hydroxy, or R₁ is beta-hydroxy optionally etherified or esterified and R₂ is a fluorine or a bromine in position alpha, R₃ is hydrogen, fluorine or methyl in position alpha or beta, according to which a 16(17) derivative is treated with a methylation agent, then the intermediate is hydrolyzed and the enol so obtained is oxidized with molecular oxygen in the presence of an appropriate reducing agent.

The compounds (I) are known anti-inflammatory agents or possible precursors.

附註：本案已向

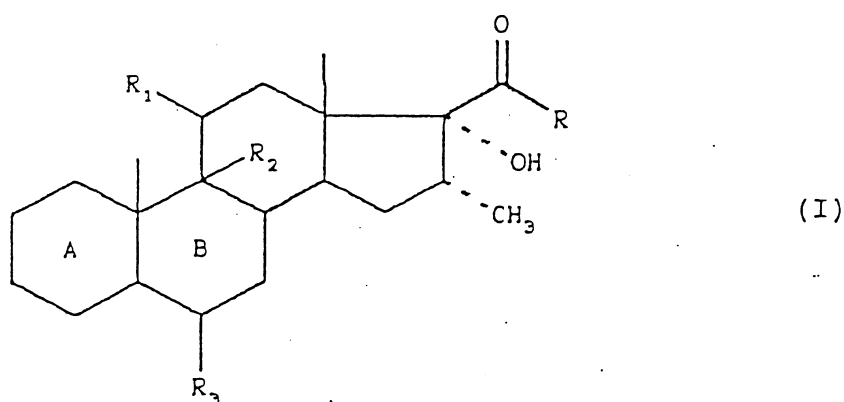
國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

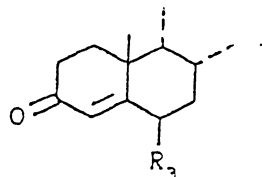
六、申請專利範圍

附件二：第 8 2 1 0 4 1 3 6 號專利申請案
中文申請專利範圍無劃線替換本
民國 93 年 6 月 24 日修正

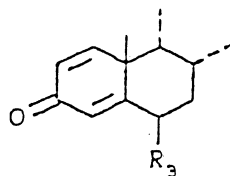
1. 一種製備式 (I) 化合物之方法，



其中 A 及 B 環代表如下殘基：



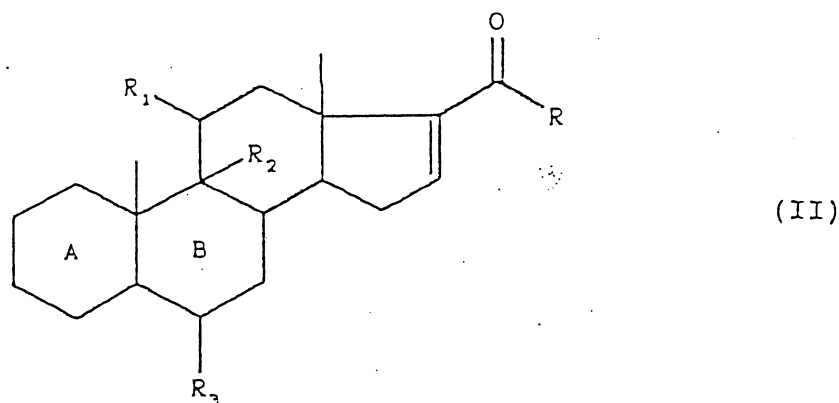
其中第 3 位置中之酮官能基乃任以縮酮、硫縮酮，半硫縮酮或烯醇醚形式經保護，或代表如下殘基：



R 代表甲基團或 $-CH_2-OR'$ 基團，其中 R' 代表氫原子或醚殘基或酯殘基，R₁ 與 R₂ 共同形成第二個鍵，或者 R₁ 與 R₂ 共同形成 β 位置之環氧化物，或者 R₁ 代表氫原子，酮官能基或 α 或 β 位置之羥基官能基（游離或以醚或

六、申請專利範圍

酯形式加以保護) 且 R_2 代表氫原子, 或者 R_1 代表氫原子且 R_2 代表 α 位置之羥基官能基, 或者 R_1 代表 β 位置之羥基官能基 (游離或以醚或酯形式加以保護) 且 R_2 代表 α 位置之氟或溴原子, 且 R_3 代表氫原子或於 α 或 β 位置之氟原子或甲基團, 此方法之特徵係將式 (II) 化合物



其中 A、B、R、 R_1 、 R_2 及 R_3 具有上述定義, 以甲基化劑於以銅為底之催化劑之存在下處理, 其中該甲基化劑係選自 CH_3Cu , $(CH_3)_2CuMg$,

$(CH_3)_2CuLi$ 之甲基化銅衍生物, 或為氯化甲基鎂, 溴化甲基鎂或碘化甲基鎂; 而後將所得甲基化之烯醚化合物中間體水解以得相關之烯醇, 再以分子氧於銅之還原劑及錯合劑之存在下氧化, 以得期望化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法, 其中, 最初係使用式 (II) 化合物, 其中之 A 及 B 環代表如殘基:



其中 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義且 3 位置之酮官能基為

六、申請專利範圍

游離形式。

3 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，最初係使用式 (II) 化合物，其中之 R_1 與 R_2 共同形成第二個鍵，或者 R_1 與 R_2 共同形成 β 位置之環氧化物，或者 R_1 代表 β 位置之羥基官能基（游離或以醚或酯形式加以保護）且 R_2 代表 α 位置之氟原子，且 R_3 代表氫原子，氟原子或甲基團。

4 . 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中，最初係使用式 (II) 化合物，其中之 R_3 代表氫原子。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中，該甲基化劑為氯化甲基鎂，溴化甲基鎂或碘化甲基鎂，且係於乙酸銅或丙酸銅之存在下使用。

6 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，水解劑係由磷酸二氫一鹼金屬 (monoalkaline phosphate)，氯化銨，弱酸及弱酸性 pH 之緩衝劑中所擇定。

7 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，烯醇氧化作用係使用氧或空氣來進行。

8 . 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中，銅之還原劑及錯合劑係由二烷基硫，四氫噻吩，三烷基亞磷酸鹽或三苯膦中所擇定。

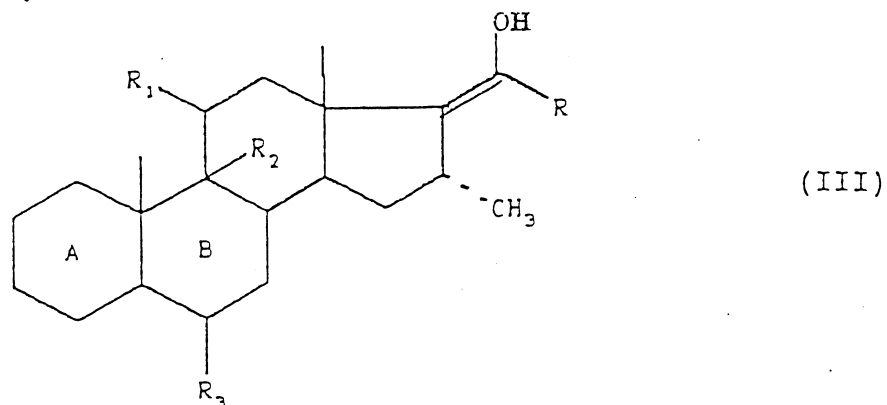
9 . 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中，銅之還原及錯合劑係由二甲基硫及四氫噻吩中所擇定。

10 . 一種作為新穎工業產品之式 (III) 化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



其中 A、B 及 R_3 如申請專利範圍第 1 項定義；

R 是 $-CH_2-OR'$ ，其中 R' 為烷醯基；

R_1 是羥基或烷醯氧基； R_2 是氫原子或 α 位置之氟或溴原子，或者 R_1 及 R_2 共同形成第二個鍵，或者 R_1 與 R_2 共同形成 β 位置之環氧化物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線