



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101704871 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200910249720. 0

(22) 申请日 2009. 12. 01

(73) 专利权人 北京紫竹药业有限公司

地址 100024 北京市朝阳区朝阳北路 27 号

(72) 发明人 蒋彬 胡彪 王海

(51) Int. Cl.

C07J 43/00 (2006. 01)

C07J 7/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 3248294 A, 1966. 04. 26, 全文.

CN 101429224 A, 2009. 05. 13, 权利要求书.

审查员 解佳烨

权利要求书 1 页 说明书 5 页

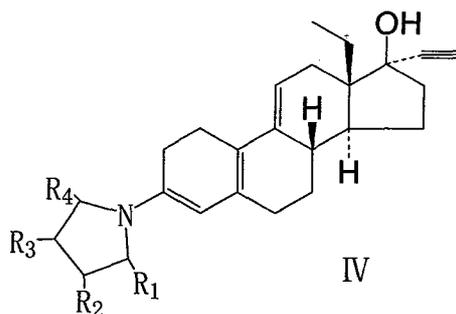
(54) 发明名称

甾体化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及吡咯烷化甾体化合物及其制备方法和用途。现有技术中的合成方法存在收率低、路线长、反应条件难控制等问题。本发明通过吡咯烷保护甾体化合物的酮羰基,进而得到新的吡咯烷化甾体化合物。本发明的制备方法简单、反应条件容易控制、收率高。

1. 一种甾体化合物,其结构如式 IV 所示:

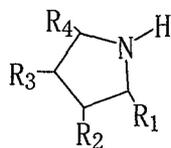


其中 R1、R2、R3 和 R4 为 H 或 C1 ~ C4 烷基, C1 ~ C4 烷基部分为直链或支链。

2. 根据权利要求 1 所述的甾体化合物,其特征为 R1、R2、R3 和 R4 均为 H。

3. 根据权利要求 1 所述的甾体化合物,其特征为 R1 为甲基, R2、R3 和 R4 均为 H。

4. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的甾体化合物的制备方法,其特征为 4,9-雄甾二烯-19-去甲基-17 α -乙炔-18-甲基-17-醇-3-酮与吡咯烷及其衍生物反应制备得到式 IV 化合物,其中吡咯烷及其衍生物如下式所示:



其中 R1、R2、R3 和 R4 为 H 或 C1 ~ C4 烷基, C1 ~ C4 烷基部分为直链或支链。

5. 根据权利要求 4 所述的制备方法,其特征为反应中加入甲醇。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法,其特征为反应中加入脱水剂。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征为所述的脱水剂为原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯或无水三氯化铝。

8. 权利要求 1 或 2 或 3 所述的甾体化合物在制备孕三烯酮中的应用。

甾体化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及甾体化合物及其用途,具体涉及甾体化合物及其在制备孕三烯酮中的用途。

背景技术

[0002] 孕三烯酮为法国罗素公司首先研发的三烯 19- 去甲甾类化合物,具有较强的抗孕激素和抗雌激素活性。它能抑制孕激素分泌,也具有黄体酮对子宫内膜的作用,使子宫内膜及异位病灶细胞失活、退化,从而导致异位病灶萎缩。因此孕三烯酮目前主要用于子宫内膜异位症,也用作探亲避孕或事后避孕。

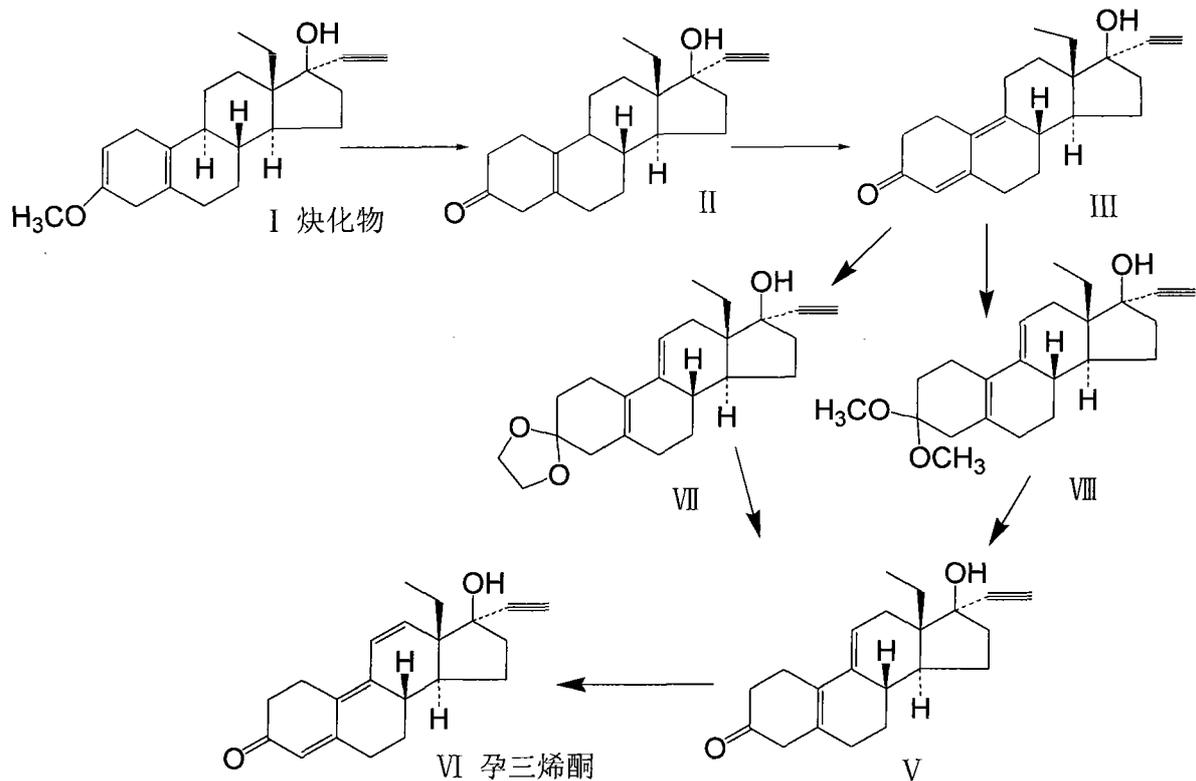
[0003] 孕三烯酮的合成方法目前主要有:

[0004] US3248294、NL6607609 等公开的方法,该路线从起始物料制备孕三烯酮至少需要经过 9 个步骤获得,该制备路线较长,收率较低。

[0005] 专利 US3478067 公开了另外一种孕三烯酮的合成方法,关键的步骤为:将本发明中的化合物 V 中 11 位氢氧化得到 11 位羟化物,而后脱水制备孕三烯酮。但化合物 V 在酸性条件下不稳定,其在酸性条件下化合物 V 的双键容易转位或发生其它的氧化,杂质较多,制备的孕三烯酮杂质较多。

[0006] 在上个世纪 70 年代,国内上海有机所等展开了对孕三烯酮工艺研究(《中国药学会甾体药物第一届年会论文摘要》,1983,10),并选择了化合物 I 制备孕三烯酮。该路线在制备工艺上较 US3248294、NL6607609 等公开的路线精简很多,避开了一些相对苛刻条件,制备工艺及收率有所提高,该路线已收入 1980 年的《原料药工艺汇编》,工艺路线图如下:

[0007]



[0008] 但上述方法存在一些明显的缺陷,主要表现在:

[0009] 1、在上述方法中以化合物 III 制备化合物 VII/VIII 时通常会选择一些毒性较大的溶剂,在较高温度下进行反应,工业生产存在一定问题。

[0010] 2、化合物 V 在酸性条件下不稳定,化合物 VII/VIII 水解的时间及酸性强弱较大的影响化合物 V 的质量和收率。在水解时化合物 V 的双键容易在酸性条件下转化为化合物 III,另外如专利 US3478067 所述,化合物 V 在酸性条件下容易氧化产生 11 羟化物,因此水解时间越长及酸性越强,化合物 V 中的化合物 III 和 11 羟化物越多,化合物质量越差。

[0011] 3、当化合物 V 质量较差时,其必然影响活性化合物孕三烯酮的制备收率及质量。

[0012] 本发明针对 1980 年的《原料药工艺汇编》中公开的孕三烯酮的合成存在的问题进行了改进。

发明内容

[0013] 本发明的目的为提供一种新的甾体化合物。

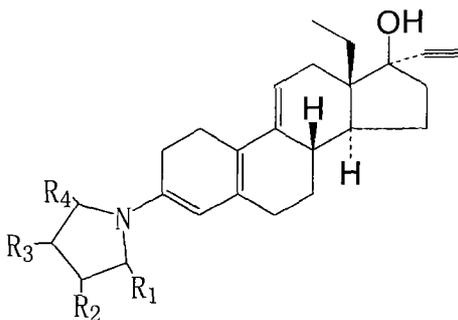
[0014] 本发明的另一个目的为提供该甾体化合物的制备方法。

[0015] 本发明的再一个目的为提供该甾体化合物用于制备孕三烯酮的用途。

[0016] 实现上述目的的技术方案为:

[0017] 一种甾体化合物,其结构如式 IV 所示:

[0018]



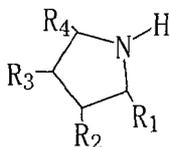
IV

[0019] 其中 R1、R2、R3 和 R4 均为 H 或 C1 ~ C4 烷基，C1 ~ C4 烷基部分为直链或支链。

[0020] 当 R1、R2、R3 和 R4 为 H 时，式 IV 化合物由式 III 化合物（4,9-雄甾二烯-19-去甲基-17 α -乙炔-18-甲基-17-醇-3-酮）与吡咯烷及其衍生物反应制得。其中式 III 化合物为双烯化合物，其是按照 1980 年版《全国原料药工艺汇编》P614-615 公开方法制备。

[0021] 其中吡咯烷及其衍生物如下式所示：

[0022]



[0023] 其中 R1、R2、R3 和 R4 均为 H 或 C1 ~ C4 烷基，C1 ~ C4 烷基部分为直链或支链。

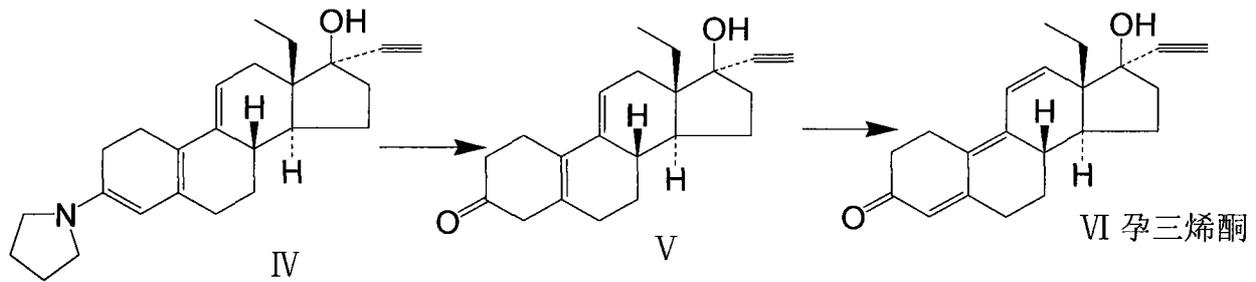
[0024] 在由式 III 化合物制备式 IV 化合物的反应中还加入了脱水剂，如原甲酸三乙酯、原甲酸三甲酯、无水三氯化铝等，这类脱水试剂有助于最后脱水时去掉反应体系中的水，使得反应朝正方向反应，从而提高收率。

[0025] 吡咯烷保护法在一些甾体化合物的合成中已经有所应用，如《中国药物化学杂志》1994 年 3 月第 11 期 P65-67 公开了用吡咯烷保护法保护 3 位酮基制备坦波龙的方法，且公开了吡咯烷保护法保护 3 位酮基反应条件存在特异性。但将吡咯烷及其衍生物在脱水剂存在的条件下与化合物 III 反应以用于孕三烯酮的合成尚属首次，且本发明取得了良好的效果。

[0026] 此前文献报道的缩酮保护或成脞保护或双醚化保护等通常类似的 3 位保护方法需要在中强酸中水解，水解反应时间比较长，水解困难，杂质很多。而本发明的吡咯烷保护法中的吡咯烷在非常弱的酸性条件下即可迅速水解，酸溶液条件可以是 0.1% -5% 醋酸水溶液，或 0.1% -5% PTSA 溶液等，反应时间通常在 10min 以内，水解得到产物的质量很好，产物杂质很少。本化合物能快速水解的主要原因在于化合物中的吡咯烷基中的氮与三共轭双键相结合而并不不稳定相关。

[0027] 式 IV 化合物可用于孕三烯酮的制备，其制备方法如下式所示：

[0028]



[0029] 采用本发明的式 IV 化合物制备孕三烯酮,产物收率较高,制备得到孕三烯酮粗品含量可达到 99% 以上。

[0030] 本发明的有益效果为:

[0031] 1、吡咯烷及其衍生物易与化合物 III 的 3 位酮基反应形成吡咯烷物如 IV、VII 等,通常这种反应在溶剂中存在脱水剂的条件下 0.5h-1h 内可得到吡咯烷物。

[0032] 2、化合物 IV 容易水解,在弱酸条件下短时间内即可水解。

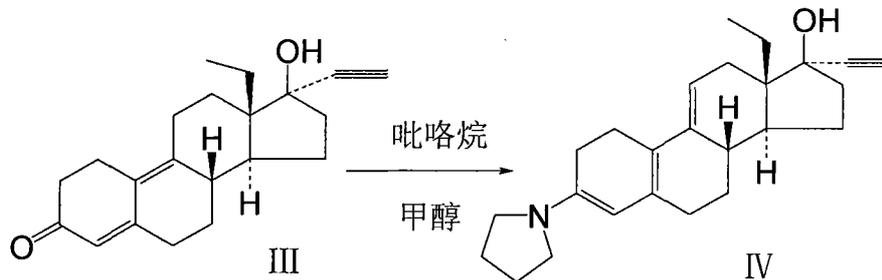
[0033] 3、产物收率高,采用水解化合物 V 制备得到孕三烯酮,其粗品含量可达到 99% 以上,摩尔收率能达到 70% 以上。

[0034] 4、本方法操作简单,容易工业化,且试剂毒性较小,环境污染小。

具体实施方式

[0035] 实施例 1:式 IV 化合物的制备

[0036]



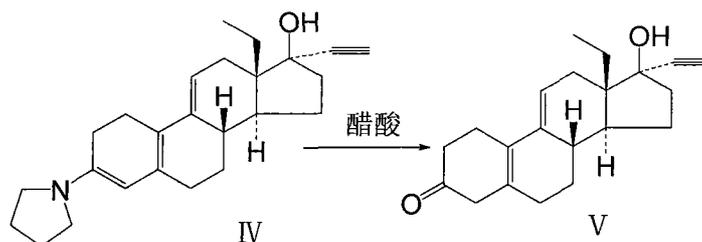
[0037] 化合物 III 10g (32.26mmol) 溶解在 50ml 甲醇溶液中,回流并氮气保护下加入吡咯烷 8ml (96.8mmol) 和原甲酸三乙酯 0.5ml,反应 0.5h,降温至 0℃ 析出产物,过滤得到 IV (吡咯烷物),重 11g (30.30mmol, 93.92%)。

[0038] IV 的 MS(m/z): 363 [M]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃), δ 0.92 (3H, t, 18-CH₃), mp: > 60℃。

[0039] 其中式 III 化合物可以购买得到也可以按照 1980 年版《全国原料药工艺汇编》P614-615 公开的方法制备。

[0040] 实施例 2:式 V 化合物的制备

[0041]



[0042] 化合物 IV 11g (30.30mmol) 在 50ml 0.5% 醋酸中搅拌 5min,然后用二氯甲烷提取

产物后浓缩结晶得到较为纯的 V (9.0g, 29.03mmol, 95.81%)。

[0043] V 的 MS(m/z): 310[M]⁺, ¹H-NMR(CDC13), δ 0.92(3H, t, 18-CH₃), δ 5.69(1H, t, H-4); ¹³C-NMR, 210.8(C-3), 136.1(C-5), 129.3(C-10), 122.1(C-4)。mp: 150 ~ 158°C

[0044] 实施例 3: 式 VI 化合物的制备

[0045]

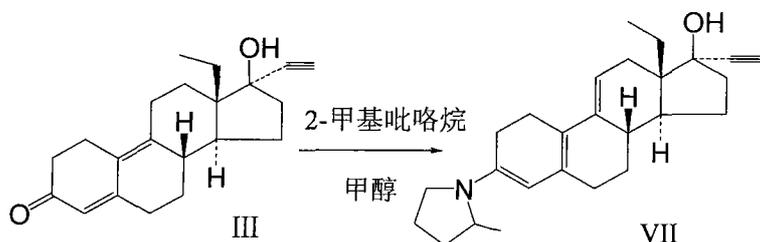


[0046] 化合物 V 10g (32.26mmol) 溶解在 300ml 氯仿中, 然后室温下加入 DDQ 10g (44.05mmol) 脱氢反应 2h。反应完全后过滤, 滤液用氢氧化钠溶液洗涤至中性, 后浓缩至干, 得到浅黄色结晶粉末, 然后用 50ml 乙酸乙酯重结晶得到孕三烯酮 (VI) (7.3g, 23.7mmol, 73.5%)。

[0047] VI 的 MS(m/z): 308[M]⁺, ¹H-NMR(CDC13), δ 1.02(3H, t, 18-CH₃), δ 5.8(1H, t, H-4), δ 6.5(1H, t, H-11), δ 6.6(1H, t, H-12); ¹³C-NMR, 199.3(C-3), 156.5(C-5), 139.9(C-11), 124.6(C-12)。

[0048] 实施例 4: 2-甲基吡咯烷的制备

[0049]

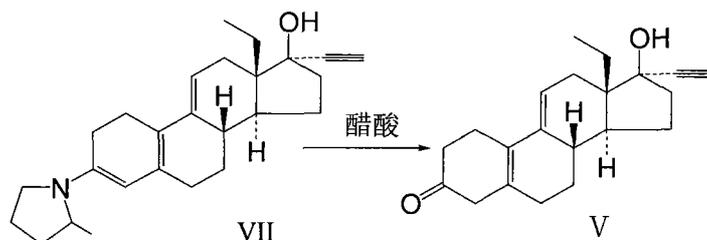


[0050] 化合物 III 10g (32.26mmol) 溶解在 50ml 甲醇溶液中, 回流并氮气保护下加入 2-甲基吡咯烷 10ml (97.94mmol) 和原甲酸三乙酯 0.5ml, 反应 0.5h, 降温至 0°C 析出产物, 过滤得到 2-甲基吡咯烷物 (VII), 重 11.2g (29.71mmol, 92.1%)。

[0051] VII 的 MS(m/z): 377[M]⁺, ¹H-NMR(CDC13), δ 0.92(3H, t, 18-CH₃), δ 1.1(3H, t, 2'-CH₃), mp: > 60°C。

[0052] 实施例 5: 式 V 化合物的制备

[0053]



[0054] 化合物 VII 11.2g (29.71mmol) 在 50ml 1% 醋酸中搅拌 10min, 然后用二氯甲烷提取产物后浓缩结晶得到较为纯的 V (8.3g, 26.77mmol, 90.1%)。