(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 101466723 B
(45)授权公告日 2011.11.02

(21)申请号 200780021915.9
(22)申请日 2007.05.18
(30)优先权数据
P0600491 2006.06.14 HU
(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.12.12
(86)PCT申请的申请数据
PCT/HU2007/000045 2007.05.18
(87)PCT申请的公布数据
WO2007/144674 EN 2007.12.21
(73)专利权人 吉瑞工厂
地址 匈牙利布达佩斯
(72)发明人 L·丹克斯 G·维士奇 Z·图巴
(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 焦丽雅
(51)Int.Cl.
C07J 21/00(2006.01)
C07J 31/00(2006.01) (续)
(56)对比文件
US 5929262 A,1999.07.27,
Verlan VanRheenen et al..New Synthesis of Cortico Steroids from 17-Keto Steroids:
(续)
审查员 金英

权利要求书 4 页 说明书 10 页 附图 2 页

(54)发明名称

用于合成17α-乙酰氧基-11β-[4-(N,N-二甲基-氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮的工业生产方法和用于所述方法的新的中间体

(57)摘要

本发明涉及用于合成不含溶剂化物的式(I)的17α-乙酰氧基-11β-[4-(N,N-二甲基-氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮[CDB-2914]的新的生产方法,所述化合物是强的抗孕激素和抗糖皮质激素药物。本发明还涉及在所述方法中用作中间体的式(VII)和(VIII)的化合物。本发明的方法如下:i)通过已知的方法使式(X)的3-(亚乙二氧基)-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮与原地形成的乙炔钾在无水四氢呋喃中反应,ii)使得到的式(IX)的3-(亚乙二氧基)-17α-乙炔基-17β-羟基-雌-5(10),9(11)-二烯与苯基次磺酰氯在二氯甲烷中在三乙胺和乙酸的存在下反应,iii)使得到的式(VIII)的3-(亚乙二氧基)-21-(苯基-亚磺酰基)-19-去甲孕甾-5(10),9(11),17(20),20-四烯的异构体混合物首先与在甲醇中的甲醇钠反应,然后与亚磷酸三甲酯反应,iv)使得到的式(VII)的3-(亚乙二氧基)-17α-羟基-20-甲氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11),20-三烯与甲醇中的氯化氢反应,然后v)通过已知的方法使得到的式(VI)的3-(亚乙二氧基)-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-20-酮在原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸的存在下与二氯甲烷中的乙二醇反应,vi)通过已知的方法使得到的式(V)的3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯在六氯丙酮的存在下与在吡啶和二氯甲烷混合物中的过氧化氢反应,vii)通过已知的方法使得到的包含5α,10α-和5β,10β-环氧化物的约1:1混合物的式(IV)3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-5,10-环氧-19-去甲孕甾-9(11)-烯从溶液分离,并在不分离异构体的情况下在氯化亚铜(I)催化剂的存在下在四氢呋喃中与由4-溴-N,N-二甲基-苯胺得到的格氏试剂反应,viii)通过已知的方法使得到的式(III)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)-烯在水中与硫酸氢钾反应,ix)通过已知的方法将得到的式(II)的11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-17α-羟基-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮在高氯酸的存在下用乙酸酐乙酰化,最后x)在70℃在乙醇和水的1:1混合物中从得到

[转续页]

CN 101466723 B

[接上页]

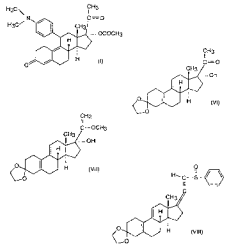
(72)发明人 J·科索尔戈伊 C·莫尔纳
E·玛格亚利

(51)Int.Cl.
C07J 41/00(2006.01)
C07J 71/00(2006.01)

(56)对比文件
Application and Stereochemical Study of the Unsaturated Sulfoxide-Sulfenate Rearrangement.《J. Org. Chem.》.1979, 第44卷(第9期)。

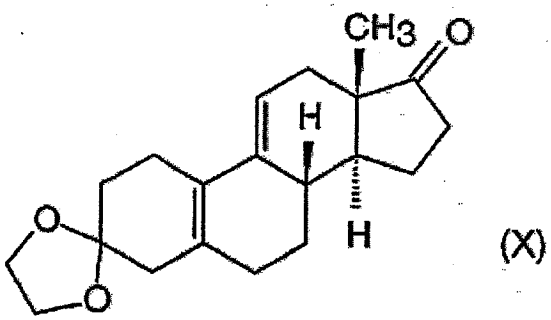
(57)摘要

的包含溶剂化物的式(I)化合物游离出不含溶剂化物的式(I)的化合物。



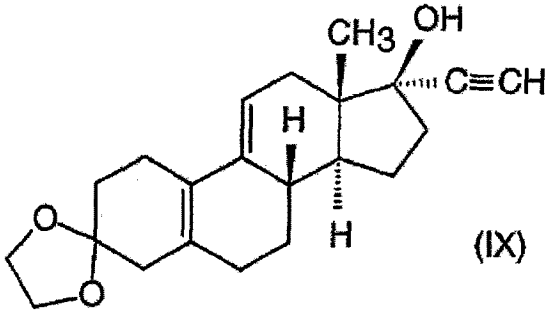
1. 用于合成不含溶剂化物的式 (I) 的 17α - 乙酰氧基 -11β -[4-(N, N- 二甲基 - 氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮的生产方法，所述方法经由从式 (VI) 的 3-(亚乙二氧基)-17α - 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮的酮缩醇形成，使得到的式 (V) 的 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α - 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯的 5,10 位的环氧化物形成，使得到的式 (IV) 的 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α - 羟基 -5,10- 环氧 -19- 去甲孕甾 -9(11)- 烯与得自溴代 -N,N- 二甲基 - 苯胺的格氏试剂反应，将如此形成的式 (III) 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)- 烯脱保护，将得到的式 (II) 的 11β -[4-(N, N- 二甲基氨基)- 苯基]-17α - 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮乙酰化和最后将所需产物的不含溶剂化物的形式游离出来，其特征在于 :

i) 通过已知的方法使式 (X) 的 3-(亚乙二氧基)- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮与在无水四氢呋喃中原地形成的乙炔钾反应，



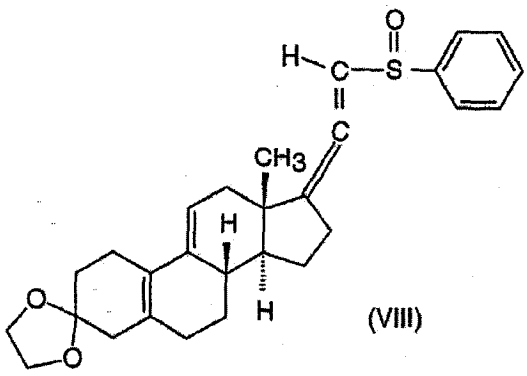
(X)

ii) 在三乙胺和乙酸的存在下使得到的式 (IX) 的 3-(亚乙二氧基)-17α - 乙炔基 -17β - 羟基 - 雌 -5(10),9(11)- 二烯与苯基次磺酰氯在二氯甲烷中反应，



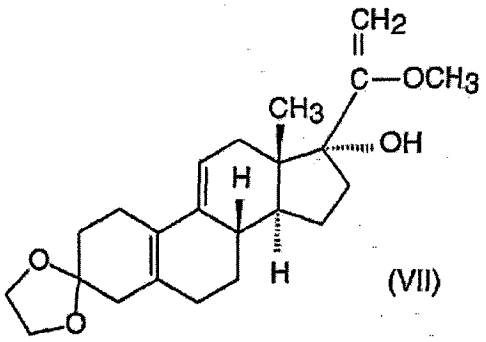
(IX)

iii) 使得到的式 (VIII) 的 3-(亚乙二氧基)-21-(苯基 - 亚磺酰基)-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),17(20),20- 四烯的异构体混合物首先与甲醇中的甲醇钠反应，随后与亚磷酸三甲酯反应，



(VIII)

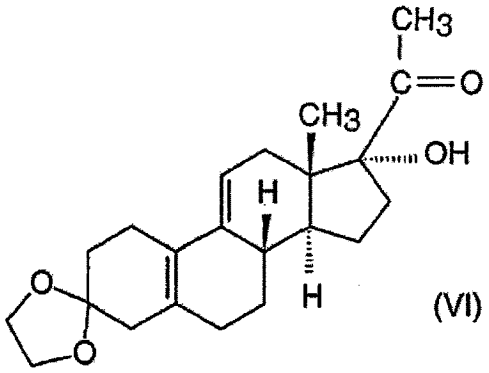
iv) 使得到的式 (VII) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -20- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),20- 三烯与甲醇中的氯化氢反应，



(VII)

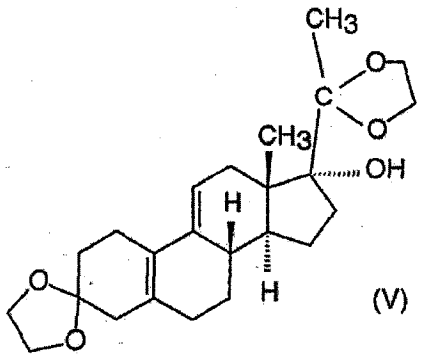
然后

v) 通过已知的方法使得到的式 (VI) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮在二氯甲烷中在原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸的存在下与乙二醇反应，



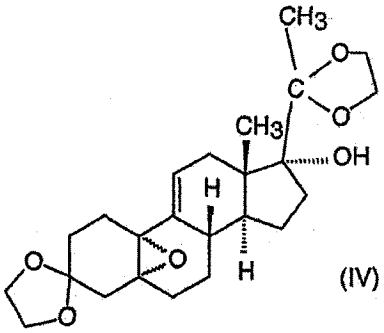
(VI)

vi) 通过已知的方法使得到的式 (V) 的 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯在吡啶和二氯甲烷的混合物中在六氯丙酮的存在下与过氧化氢反应，



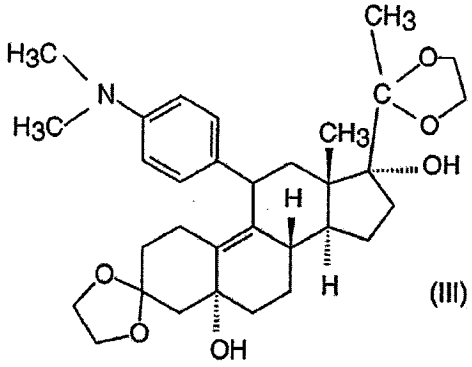
(V)

vii) 通过已知的方法使得到的包含 5α,10α- 和 5β,10β- 环氧化物的约 1 ： 1 混合物的式 (IV) 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，不分离 α 和 β 型异构体，在氯化亚铜 (I) 催化剂的存在下在四氢呋喃中与由 4- 溴 -N,N- 二甲基 - 苯胺得到的格氏试剂反应，



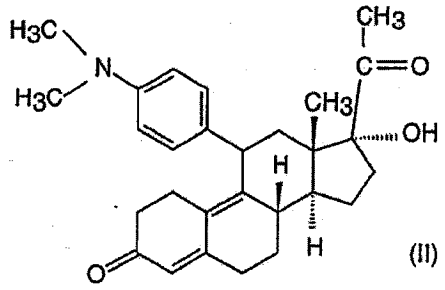
(IV)

viii) 通过已知的方法使得到的式 (III) 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)- 烯在水中与硫酸氢钾反应，



(III)

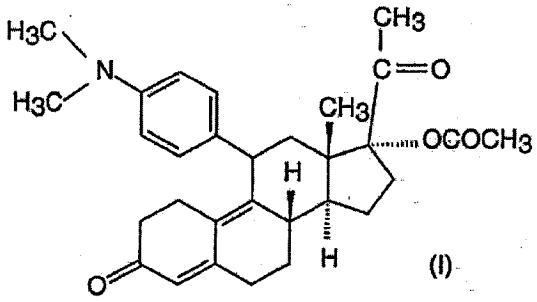
ix) 通过已知的方法将得到的式 (II) 的 11β -[4-(N,N- 二甲基氨基)- 苯基]-17α - 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮在高氯酸的存在下用乙酸酐乙酰化，



(II)

最后

x) 在 70℃在乙醇和水的 1 ： 1 混合物中从得到的包含溶剂化物的式 (I) 化合物游离出不含溶剂化物的式 (I) 的化合物



(I)

2. 权利要求 1 的方法，其特征在于在步骤 ii) 中使用苯基次磺酰氯的氯仿溶液。

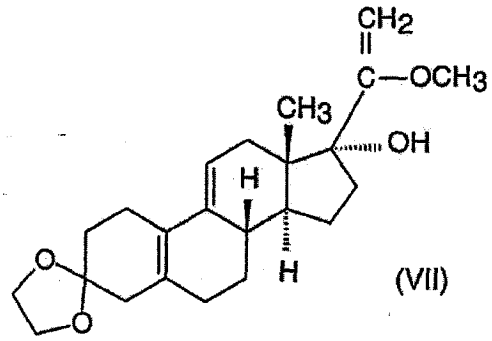
3. 权利要求 1 的方法，其特征在于在步骤 ii) 中在 0-5℃进行与苯基次磺酰氯的反应。

4. 权利要求 1 的方法，其特征在于在步骤 ii) 中在 1.2 当量乙酸的存在下进行与苯基

次磺酰氯的反应。

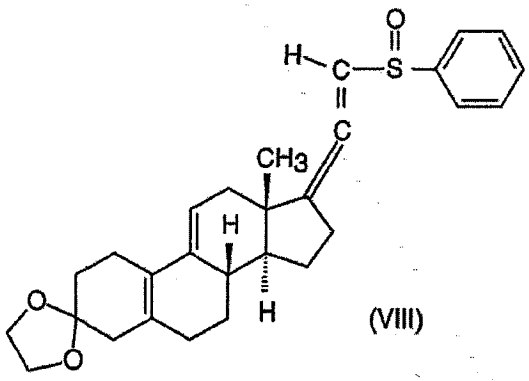
5. 权利要求 1 的方法，其特征在于在步骤 iii) 中在 62-64℃进行与甲醇钠和亚磷酸三甲酯的反应。

6. 式 (VII) 的 3-(亚乙二氧基)-17α-羟基-20-甲氧基-19-去甲孕甾-5(10),9(11),20-三烯



(VII)

7. 式 (VIII) 的 3-(亚乙二氧基)-21-(苯基-亚磺酰基)-19-去甲孕甾-5(10),9(11),17(20),20-四烯



(VIII)

用于合成 17α- 乙酰氧基 -11β-[4-(N,N- 二甲基 - 氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮的工业生产方法和用于所述方法的新的中间体

发明领域

[0001] 本发明涉及合成不含溶剂化物的式 (I) 的 17α- 乙酰氧基 -11β-[4-(N,N- 二甲基 - 氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 [CDB-2914] 的新的工业生产方法,所述化合物是强的抗孕激素和抗糖皮质激素药物。

[0002] 本发明还涉及在所述方法中用作中间体的式 (VII) 和 (VIII) 的化合物。

[0003] 相关图解上用罗马数字表示的分子式的化合物命名在对本发明方法的说明中给出。

[0004] 本发明的方法如下 :

[0005] i) 通过已知的方法使式 (X) 的 3-(亚乙二氧基)- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮与在无水四氢呋喃中原地形成的乙炔钾反应,

[0006] ii) 在三乙胺和乙酸的存在下使得到的式 (IX) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 乙炔基 -17β- 羟基 - 雌 -5(10),9(11)- 二烯与苯基次磺酰氯在二氯甲烷中反应,

[0007] iii) 使得到的式 (VIII) 的 3-(亚乙二氧基)-21-(苯基 - 亚磺酰基)-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),17(20),20- 四烯首先与甲醇中的甲醇钠反应,随后与亚磷酸三甲酯反应,

[0008] iv) 使得到的式 (VII) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -20- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),20- 三烯与甲醇中的氯化氢反应,然后

[0009] v) 通过已知的方法使得到的式 (VI)3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮在二氯甲烷中在原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸的存在下与乙二醇反应,

[0010] vi) 通过已知的方法使得到的式 (V) 的 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯在吡啶和二氯甲烷的混合物中在六氯丙酮的存在下与过氧化氢反应,

[0011] vii) 通过已知的方法使得到的包含 5α,10α- 和 5β,10β- 环氧化物的约 1:1 混合物的式 (IV) 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)- 烯从溶液分离,并在不分离异构体的情况下在氯化亚铜 (I) 催化剂的存在下在四氢呋喃中与由 4- 溴 -N,N- 二甲基 - 苯胺得到的格氏试剂反应,

[0012] viii) 通过已知的方法使得到的式 (III) 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)- 烯在水中与硫酸氢钾反应,

[0013] ix) 通过已知的方法将得到的式 (II) 的 11β-[4-(N,N- 二甲基氨基)- 苯基]-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮在高氯酸的存在下用乙酸酐乙酰化,最后

[0014] x) 在 70℃在乙醇和水的 1:1 混合物中从得到的包含溶剂化物的式 (I) 化合物游

离出不含溶剂化物的式 (I) 的化合物。

背景技术

[0015] 式 (I) 的化合物的合成最初描述在美国专利 4,954,490 中，从 3- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -1,3,5(10),17(20)- 四烯开始合成。首先如下合成 17α,20α- 二醇：用四氧化锇氧化 17(20)- 双键，通过 Birch 还原将其转化为 3- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -2,5(10)- 二烯 -17α,20α- 二醇。然后用吡啶三溴化合物形成 4,9- 二烯结构，得到 17α,20α- 二羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3- 酮，将其用草酰氯氧化，得到 17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮。然后，通过酮的形成合成 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -17α- 醇，并使该化合物与间氯过氧苯甲酸反应，得到 5α,10α- 环氧 -3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-19- 去甲孕甾 -9(11)- 烯 -17α- 醇。后者通过在 CuCl 催化剂的存在下与对 (N,N- 二甲基氨基)- 苯基 - 溴化镁进行格氏反应转化为 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，并且最后通过用乙酸酐和磷酸的混合物进行酰化得到式 (I) 的化合物。这是一个 10 步骤的合成，其总收率为 0.62％，因此不适于活性成分的工业生产。

[0016] 根据美国专利 US5,929,262，孕甾烷侧链通过所谓的 SNAP 方法合成，所述方法描述在以下出版物中：J. Am. Chem. Soc，112，6449-6450(1990)。合成的起始原料为 3,3-(亚乙二氧基)- 去甲雄甾 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮，首先将其转化为 17α- 羟基，17β- 氰醇。17α- 羟基，17β- 氰醇在 4-(N, N- 二甲基氨基)- 吡啶的存在下与氯 -(氯甲基)- 二甲基甲硅烷反应，得到 17β- 氰基 -17α-[(氯甲基)- 二甲基甲硅烷基]- 雌 -5(10),9(11)- 二烯，通过在二叔丁基联苯锂的存在下进行分子内加成并且随后使得到的产物与盐酸反应而将其转化为 17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮。17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮不经进一步纯化通过在催化量的对甲苯磺酸的存在下与乙二醇和原甲酸三甲酯反应转化为 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯。随后的反应步骤是在六氟丙酮和磷酸氢二钠的存在下用 30％过氧化氢将 5(10)- 双键氧化为环氧化物。然后通过在 CuCl 催化剂的存在下与对 -(N, N- 二甲基氨基)- 苯基溴化镁进行格氏反应得到 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- 烯，并且通过在对甲苯磺酸催化剂的存在下用三氟醋酐和乙酸进行酰化来合成式 (I) 的化合物，在 9 步骤过程的第一步骤中，从环境保护的角度看，所应用的试剂是危险的 (在合成氰醇时使用碱金属氰化物和金属锂) 并且反应温度为 -70℃，这对于工业生产来说是不利的。合成的总收率是 13％。

[0017] 专利申请 WO 2004/078709 描述了对上述方法的以下改进：从根据上述方法得到的 17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯首先通过与乙酸和三氟醋酐的混合物反应合成 17α- 乙酰氧基衍生物。下一个步骤是在对甲苯磺酸的存在下用乙二醇和原甲酸三乙酯从 3 位的桥氧基形成酮缩醇，得到 3,3-(亚乙二氧基)-17α- 乙酰氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮。在六氟丙酮和磷酸氢二钠的存在下用 30％过氧化氢转化为 5α,10α- 环氧化物衍生物并且通过只使用 2 当量的试剂得到 5α- 羟基 -17α- 乙酰氧基 -3,3-(亚乙二氧基)-11β-[4-(N,N- 二甲基氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -9(10)- 烯 -20- 酮，这与上述方法形成对比。通过用乙酸水溶液水解得到式 (I) 的最终产物。

[0018] 式 (I) 的化合物的 13- 乙基类似物的合成描述在以下出版物中 :Steroids 63 :50-57(1998)。合成的起始原料为左炔诺孕酮 (17α- 乙炔基 -17β- 羟基 -13- 乙基 - 甾 -4- 烯 -3- 酮),并且反应序列如下 :首先形成 3,3-(亚乙二氧基)- 酮缩醇,用吡啶三溴化物由 3,3-(亚乙二氧基)- 酮缩醇经 $\Delta^{5(10)}$- 衍生物合成 17α- 乙炔基 -17β- 羟基 -13- 乙基 - 甾 -4,9- 二烯 -3- 酮。然后合成 17β- 硝酰基衍生物,随后使其在乙酸亚汞的存在下与甲酸和二甲基甲酰胺的混合物反应,得到 17α- 甲酰基氧基 -13- 乙基 -18,19- 二去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮,将其用碳酸氢钾水解,得到 17α- 羟基 -13- 乙基 -18,19- 二去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮,随后将后者转化为 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基) 衍生物。合成式 (I) 的化合物中的另外的反应步骤与上述相同 (环氧化物形成、格氏反应、酮缩醇的水解和酰化)。合成 17β- 硝酰基衍生物和形成侧链的收率 29%,合成的总收率是 3.5%。该处理的另一个缺点在于合成的中间体是通过柱色谱法纯化的,这对于工业规模来说是非常昂贵的。

[0019] 在出版物 Bioorg.Med.Chem.Lett.,1997,2229-2234 中,描述了 17α- 乙炔基衍生物的合成并且描述了由其合成 5α,10α- 环氧化物,其从 3,3-(亚乙二氧基)-19- 去甲雄甾 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮开始,所述 3,3-(亚乙二氧基)-19- 去甲雄甾 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮也是我们的发明方法的起始原料。

[0020] 在美国专利 US 4,041,055 中描述了孕甾烷侧链 (包括在一系列皮质激素化合物中) 的合成方法,根据该专利,在三乙胺的存在下用苯基次磺酰氯从 17α- 乙炔基 - 雄甾烷衍生物得到 21-(苯基亚磺酰基)- 孕甾烷衍生物,随后通过 Michael 加成得到 20- 甲氧基 -21-(苯基亚磺酰基) 衍生物。后者与亚磷酸三甲酯反应得到 17α- 羟基 -20- 酮 - 孕甾烷衍生物并且通过酸水解得到 17α- 羟基 -20- 酮 - 孕甾烷。

发明内容

[0021] 已知式 (IX) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 乙炔基 -17β- 羟基 - 雌 -5(10),9(11)- 二烯可以从式 (X) 的 3-(亚乙二氧基)- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮合成,式 (X) 的 3-(亚乙二氧基)- 雌 -5(10),9(11)- 二烯 -17- 酮是一种可以容易地大量得到的工业产品。我们的发明的基础是发现式 (VIII) 的新的 3-(亚乙二氧基)-21-(苯基亚磺酰基)-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),17(20),20- 四烯可以从式 (IX) 的 3-(亚乙二氧基)-17α- 乙炔基 -17β- 羟基 - 雌 -5(10),9(11)- 二烯开始合成,在比美国专利 4,041,055 所述温度 (-70℃) 更高的温度在三乙胺和乙酸的存在下与苯基次磺酰氯反应具有好的收率。式 (VII) 的新的 3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -20- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),20- 三烯可以由式 (VIII) 的化合物先加入甲醇随后与亚磷酸三甲酯反应而得到。式 (VI) 的新的 3-(亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮从 20- 甲氧基衍生物通过用盐酸水解来合成。已知的式 (V) 的 3,3,20,20- 双 (亚乙二氧基)-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯由式 (VI) 的化合物在原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸的存在下与乙二醇进行酮缩醇形成反应得到。期望的式 (I) 的产物从式 (V) 的化合物以 4 个步骤合成,但是只需要分离 2 个中间体。首先合成式 (IV) 的 5α,10α- 环氧化物,然后通过在 CuCl 催化剂的存在下进行格氏反应将其转化为式 (III) 的 5α- 羟基 -11-[4-(N,N- 二甲基氨基)- 苯基] 衍生物。在酸水解之后,得到式 (II) 的 17α- 羟基 -11β-[4-(N,N- 二

甲基－氨基）－苯基］－孕甾－4,9－二烯－3,20－二酮，将后者用乙酸酐／高氯酸的混合物酰化，得到所需的式（I）的化合物，将其转化为不含溶剂化物的形式。

[0022] 我们的发明的方法可以优选如下进行：使式（X）的3－（亚乙二氧基）－雌－5(10),9(11)－二烯－17－酮在无水四氢呋喃中在－5到+5℃的温度，优选在0到－2℃的温度与乙炔钾反应，乙炔钾由叔丁醇钾和乙炔原地形成。得到的式（IX）的3－（亚乙二氧基）－17α－乙炔基－17β－羟基－雌－5(10),9(11)－二烯在二氯甲烷溶液中在－10到+5℃、优选0到－5℃的温度在1.3当量三乙胺和1.2当量乙酸的存在下与1.3当量的苯基次磺酰氯的氯仿溶液反应。得到的式（VIII）的3－（亚乙二氧基）－21－（苯基－亚磺酰基）－19－去甲孕甾－5(10),9(11),17(20),20－四烯首先与在甲醇中的0.5当量的甲醇钠反应，然后在50到60℃、优选62到64℃的温度与1.1当量的磷酸三甲酯反应。得到的式（VII）的3－（亚乙二氧基）－17α－羟基－20－甲氧基－19－去甲孕甾－5(10),9(11),20－三烯在20到25℃的温度用含0.08当量氯化氢的甲醇水解。得到的式（VI）的3－（亚乙二氧基）－17α－羟基－19－去甲孕甾－5(10),9(11)－二烯－20－酮在对甲苯磺酸的存在下在20到25℃的温度与10当量乙二醇和6当量原甲酸三甲酯在二氯甲烷中反应。得到的式（V）的3,3,20,20－双（亚乙二氧基）－17α－羟基－19－去甲孕甾－5(10),9(11)－二烯在－10到+10℃、优选0到－2℃的温度在0.25当量六氯丙酮的存在下在吡啶和二氯甲烷的混合物中与5当量的50％过氧化氢溶液反应。得到的包含5α,10α－和5β,10β－环氧化物的55:45混合物的式（IV）的3,3,20,20－双（亚己二氧基）－17α－羟基－5,10－环氧－19－去甲孕甾－9(11)－烯无需纯化和分离异构体而在下一个步骤中反应。式（IV）的环氧化物混合物与5当量的4－(N,N－二甲基氨基）－苯基溴化镁在四氢呋喃中在CuCl催化剂的存在下在15到20℃的温度反应，其中所述4－(N,N－二甲基氨基）－苯基溴化镁得自4－溴－N,N－二甲基－苯胺和镁。得到的式（III）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)－烯与在水中的2.5当量的硫酸氢钾在0到5℃的温度反应，然后反应混合物用二氯甲烷提取。得到的式（II）的11β－［4－(N,N－二甲基氨基）－苯基］－17α－羟基－19－去甲孕甾－4,9－二烯－3,20－二酮的二氯甲烷溶液直接在合成的最后步骤中用于17－羟基的酰化。式（II）的化合物的溶液与10当量的乙酸酐在1.5当量的70％高氯酸的存在下在－10到－40℃、优选－25到－30℃的温度反应1小时。得到的式（I）的粗品17α－乙酰氧基－11β－［4－(N,N－二甲基氨基）－苯基］－19－去甲孕甾－4,9－二烯－3,20－二酮从异丙醇重结晶，然后在乙醇和水的1:1混合物中从得到的包含溶剂化物的式（I）化合物游离不含溶剂化物的化合物。

[0023] 我们的发明的优点如下：

[0024] 1）其可以使用市场上可买到的起始原料以工业规模实施。

[0025] 2）它是一个9步骤工艺，但是只需要分离7个中间体。

[0026] 3）在侧链的合成中使用苯基次磺酰氯对一系列去甲甾类应用了新的工艺。从工业实用性的角度，其优点在于反应经由式（VIII）和（VII）的新的中间体在0到－5℃进行，而不是在根据文献合成类似化合物时使用的－70℃进行。

[0027] 4）无需分离式（IV）的化合物的5α,10α－和5β,10β－环氧化物的同分异构混合物，因为在合成过程中形成的副产品可以容易地在下一个步骤中分离。

[0028] 5）在70℃的乙醇和水的1:1混合物溶剂中得到不含溶剂化物的产物，所述溶剂与

在文献中描述的使用易燃、易爆、工业上不适用的乙醚相比危险性更低。

[0029] 图 1 表示式 (I)。

[0030] 图 2 表示式 (II)。

[0031] 图 3 表示式 (III)。

[0032] 图 4 表示式 (IV)。

[0033] 图 5 表示式 (V)。

[0034] 图 6 表示式 (VI)。

[0035] 图 7 表示式 (VII)。

[0036] 图 8 表示式 (VIII)。

[0037] 图 9 表示式 (IX)。

[0038] 图 10 表示式 (X)。

[0039] 通过以下非限制性实施例说明我们的发明的方法。

具体实施方案

[0040] 实施例 1

[0041] 3-(亚乙二氧基)-17 α - 乙炔基 -17 β - 羟基 - 雌 -5(10),9(11)- 二烯 (IX)

[0042] 在氮气下,叔丁醇钾 (60g) 溶解于无水四氢呋喃 (1500mL) 并且在 20℃将乙炔鼓泡到溶液中,维持 30 分钟,然后将溶液冷却到 0-(-2)℃并且继续鼓泡乙炔另外的 30 分钟。然后在继续鼓泡乙炔的同时加入式 (X) 的化合物 (119.4g,0.38mol)。将反应混合物搅拌 1 小时并且将氮气鼓泡通过混合物,以便除去过量的乙炔。加入饱和氯化铵溶液 (750mL) 并将反应混合物搅拌 10 分钟。分离有机层并将水相用四氢呋喃 (300mL) 提取。合并的有机层用饱和氯化铵溶液 (150mL) 洗涤,浓缩到 600mL 的体积并且倾倒在冰水 (4L) 中。将得到的混合物搅拌 30 分钟,将沉淀的晶体产物滤出并且在 40℃干燥,得到 122.8g(95%) 标题化合物。产物的纯度为最低 95% (依据 HPLC)。

[0043] 实施例 2

[0044] 3-(亚乙二氧基)-21-(苯基 - 亚磺酰基)-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)17(20),20- 四烯 (VIII)

[0045] 向式 (IX) 的化合物 (122.5g,0.36mol)、三乙胺 (151mL) 和乙酸 (24.6mL) 在二氯甲烷 (2200mL) 中的悬浮液滴加苯基亚磺酰基氯 (67.9g,0.47mol) 的氯仿 (170mL) 溶液,同时保持温度为 0 到 -5℃。将反应混合物搅拌 10 分钟,然后加入水 (250mL) 和甲醇 (100mL)。分离有机层,用 1N 盐酸和水洗涤,用硫酸钠干燥并且浓缩到 185mL 的体积。向残余物加入二异丙醚 (120mL) 并将混合物冷却到 5℃。将沉淀的晶体滤出并且在低于 60℃干燥,得到 144g(88%) 标题化合物。产物的纯度为最低 95% (依据 HPLC)。

[0046] 熔点 :176-180℃。

[0047] 实施例 3

[0048] 3-(亚乙二氧基)-17 α - 羟基 -20- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),20- 三烯 (VII)

[0049] 向甲醇钠 (8.67g,0.16mol) 的甲醇 (4320mL) 溶液加入式 (VIII) 的化合物 (144g,0.321mol)。将反应混合物在 62-64℃搅拌 3 小时,然后加入亚磷酸三甲酯 (42mL,0.35mol)

并且继续在62-64℃搅拌2小时。将反应混合物冷却到20℃并且倾倒在氯化钠(288g)的水(14L)溶液中。将沉淀的晶体产物滤出,用水洗涤并且在40℃干燥,得到80.2g(67%)标题化合物。产物的纯度为最低95%(依据HPLC)。

[0050] 熔点:128-132℃。

[0051] 实施例4

[0052] 3-(亚乙二氧基)-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯-20-酮(VI)

[0053] 将式(VII)的化合物(80g,0.27mol)在1N盐酸(18mL)和甲醇(800mL)的混合物中的悬浮液在20-25℃搅拌40分钟,然后加入10℃的水(800mL)并将反应混合物搅拌30分钟。将沉淀的晶体产物滤出,用水洗涤并且在60℃干燥,得到73g(95%)标题化合物。产物的纯度为98%(依据HPLC)。

[0054] 熔点:140-140℃。

[0055] 实施例5

[0056] 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-19-去甲孕甾-5(10),9(11)-二烯(V)

[0057] 向式(VI)的化合物(73g,0.2mol)的二氯甲烷(580mL)溶液中加入乙二醇(126mL,2.26mol)、原甲酸三甲酯(132mL,1.21mol)和对甲苯磺酸(4.85g)。将反应混合物在20-25℃搅拌2小时,然后加入饱和碳酸氢钠溶液(380mL)并且继续搅拌30分钟。分离有机层,用水(400mL)洗涤,用硫酸钠干燥并且浓缩到175mL的体积。加入包含0.5%吡啶的甲醇(230mL)并将溶液浓缩到175mL的体积以便除去二氯甲烷。将得到的晶体悬浮液冷却到0-2℃,搅拌2小时,将沉淀的产物滤出并且在50℃干燥,得到71.5g(87%)标题化合物。产物的纯度为98%(依据HPLC)。

[0058] 熔点:172-174℃。

[0059] 实施例6

[0060] 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)-17α-羟基-5α,10α-环氧-19-去甲孕甾-9(11)-烯(IV)

[0061] 在氮气下,在0-(-2)℃向式(V)的化合物(71g,0.176mol)在二氯甲烷(360mL)和吡啶(1.8mL)中的溶液加入六氯丙酮(6.5mL,0.043mol)和50%过氧化氢溶液(51.5mL,0.9mol)并将反应混合物在0-2℃搅拌3小时。然后加入二氯甲烷(1800mL)和包含硫代硫酸钠(160g)的冰-水(1440mL)并将混合物在0-10℃搅拌30分钟。分离有机层,用水(300mL)洗涤,用硫酸钠干燥并且减压浓缩,得到83g产物,为5α,10α-和5β,10β-环氧化物的55:45混合物。将得到的环氧化物粗品混合物不经进一步纯化用于下一个步骤。

[0062] 实施例7

[0063] 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(III)

[0064] 将镁屑(23.3g,0.97mol)和1,2-二溴乙烷(0.35mL)在四氢呋喃(44mL)中的混合物在40-50℃搅拌5分钟,然后将反应混合物冷却到15℃并且加入4-溴-N,N-二甲基苯胺(176g,0.88mol)的四氢呋喃(1050mL)溶液,加入的速率为保持温度低于15℃。然后将反应混合物在16-18℃搅拌2小时,得到格氏试剂溶液。

[0065] 将在前述步骤中得到的环氧化物混合物(74g,0.176mol)溶解于二氯甲烷(300mL)并且加入氯化亚铜(I)(4g)。将反应混合物在20-25℃搅拌15分钟,然后冷却到

15℃并且在45分钟时间内加入格氏试剂的溶液。将反应混合物在20-25℃搅拌2小时，然后倾倒在包含氯化铵(170g)的水(1400mL)中。分离有机层，水相用二氯甲烷提取(2x200mL)，合并的有机层用水洗涤(5x500mL)，用硫酸钠干燥并且浓缩。在回流温度下将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)，将溶液冷却到-5℃并将得到的晶体悬浮液在这个温度保持5小时。将沉淀的产物滤出并且在60℃干燥，得到41.7g(46％)标题化合物。产物的纯度为最低95％(依据HPLC)。

[0066] 熔点：228-232℃。

[0067] 实施例8

[0068] 11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-17α-羟基-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮(II)

[0069] 在+5℃向硫酸氢钾(27.5g,0.2mol)的水(230mL)溶液加入式(III)的化合物(41.7g,0.077mol)并将反应混合物在这个温度搅拌4小时。然后加入二氯甲烷(230mL)和氢氧化钾(4.3g)的水(40mL)溶液，分离有机层并且用硫酸钠干燥。加入硅胶(7.5g)并将二氯甲烷溶液在20-25℃搅拌30分钟，然后过滤。将滤液浓缩到100mL的体积，并将如此得到的包含11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-17α-羟基-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮的溶液用于下一个步骤。

[0070] 实施例9

[0071] 17α-乙酰氧基-11β-[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮(I)

[0072] 将乙酸酐(73mL,0.77mol)冷却到-10℃并且加入70％的高氯酸(10.8mL,0.124mol)。将如此得到的溶液冷却到-30℃并且加入在前述步骤中得到的式(II)的化合物的二氯甲烷(100mL)溶液，加入速率为保持温度为-20到-30℃，然后将反应混合物在这个温度搅拌1小时。混合物用0℃的二氯甲烷(300mL)稀释并且倾倒在包含乙酸钠(10.25g,0.125mol)的水(400mL)中。分离有机层，用水洗涤(3x100mL)，用硫酸钠干燥并且减压浓缩。得到的黄色浆状物质从异丙醇(150mL)结晶，得到27g溶剂化物形式的标题化合物，包含5-10％溶剂。将这个物质溶解于60℃的乙醇(230mL)然后温热到70℃并且加入经过离子交换的水(260mL)。将氮气鼓泡通过如此得到的溶液，将其在70℃保持14小时。不含溶剂化物的晶体产物逐渐地从溶液中沉淀出来。将晶体在70℃过滤，用70℃的水洗涤并且在40℃干燥，得到24g(66％)标题化合物。产物的纯度为99％(依据HPLC)。

[0073] 熔点：184-186℃。

[0074] 实施例10

[0075] 3-(亚乙二氧基)-17α-乙炔基-17β-羟基-雌-5(10),9(11)-二烯(IX)

[0076] 在氮气下，将叔丁醇钾(22.6kg)溶解于无水四氢呋喃(565L)并且在20℃将乙炔鼓泡到溶液中，维持30分钟，然后将溶液冷却到0-(-2)℃并且继续鼓泡乙炔另外的30分钟。然后在继续鼓泡乙炔的同时加入式(X)的化合物(45kg,143mol)。将反应混合物搅拌1小时并且将氮气鼓泡通过混合物，以便除去过量的乙炔。加入饱和氯化铵溶液(280L)并将反应混合物搅拌20分钟。分离有机层并将水相用四氢呋喃(110L)提取。合并的有机层用饱和氯化铵溶液(55L)洗涤，浓缩到220L的体积并且倾倒在冰水(1500L)中。将得到的混合物搅拌30分钟，将沉淀的晶体产物滤出并且在40℃干燥，得到47.4kg(97.2％)标题

化合物。产物的纯度为最低 95%（依据 HPLC）。

[0077] 实施例 11

[0078] 3-（亚乙二氧基）-21-（苯基 - 亚磺酰基）-19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)17(20),20- 四烯 (VIII)

[0079] 向式 (IX) 的化合物 (40kg,117mol)、三乙胺 (49L) 和乙酸 (8L) 在二氯甲烷 (720L) 中的悬浮液滴加苯基次磺酰氯 (22.1kg,153mol) 的氯仿 (55L) 溶液，同时保持温度为 0 到 -5℃。将反应混合物搅拌 10 分钟，然后加入水 (80L) 和甲醇 (32L)。分离有机层，用 1N 盐酸和水洗涤，用硫酸钠干燥并且浓缩到 28L 的体积。向残余物加入二异丙醚 (40L) 并将混合物冷却到 5℃。将沉淀的晶体滤出并且在低于 60℃干燥，得到 45.8kg(87.3%) 标题化合物。产物的纯度为最低 95%（依据 HPLC）。

[0080] 熔点 :176-180℃。

[0081] 实施例 12

[0082] 3-（亚乙二氧基）-17α- 羟基 -20- 甲氧基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11),20- 三烯 (VII)

[0083] 向甲醇钠 (1.2kg,22.2mol) 的甲醇 (600L) 溶液加入式 (VIII) 的化合物 (20kg,44.6mol)。将反应混合物在 62-64℃搅拌 3 小时，然后加入亚磷酸三甲酯 (5.8L,48.6mol)，并且继续在 62-64℃搅拌 2 小时。将反应混合物冷却到 20℃并且倾倒在氯化钠 (40kg) 的水 (1940L) 溶液中。将沉淀的晶体产物滤出，用水洗涤并且在 40℃干燥，得到 12.5kg(75.3%) 标题化合物。产物的纯度为最低 95%（依据 HPLC）。

[0084] 熔点 :128-132℃。

[0085] 实施例 13

[0086] 3-（亚乙二氧基）-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 -20- 酮 (VI)

[0087] 将式 (VII) 的化合物 (56kg,150mol) 在 1N 盐酸 (12.6L) 和甲醇 (560L) 的混合物中的悬浮液在 20-25℃搅拌 40 分钟，然后加入 10℃的水 (560L) 并将反应混合物搅拌 30 分钟。将沉淀的晶体产物滤出，用水洗涤并且在 60℃干燥，得到 51.1kg(95%) 标题化合物。产物的纯度为 98%（依据 HPLC）。

[0088] 熔点 :140-140℃。

[0089] 实施例 14

[0090] 3,3,20,20- 双（亚乙二氧基）-17α- 羟基 -19- 去甲孕甾 -5(10),9(11)- 二烯 (V)

[0091] 向式 (VI) 的化合物 (49.3kg,137mol) 的二氯甲烷 (390L) 溶液加入乙二醇 (85L,1527mol)、原甲酸三甲酯 (89L,818mol) 和对甲苯磺酸 (3.28kg)。将反应混合物在 20-25℃搅拌 2 小时，然后加入饱和碳酸氢钠溶液 (260L) 并且继续搅拌 30 分钟。分离有机层，用水 (270L) 洗涤，用硫酸钠干燥并且浓缩到 118L 的体积。加入包含 0.5%吡啶的甲醇 (150L)，然后蒸发以除去二氯甲烷。得到的晶体悬浮液冷却到 0-(-2)℃，搅拌 2 小时，将沉淀的产物滤出并且在 50℃干燥，得到 48.33kg(87%) 标题化合物。产物的纯度为 98%（依据 HPLC）。

[0092] 熔点 :172-174℃。

[0093] 实施例 15

[0094] 3,3,20,20- 双（亚乙二氧基）-17α- 羟基 -5α,10α- 环氧 -19- 去甲孕甾 -9(11)- 烯 (IV)

[0095] 在氮气下，在 0-(-2)℃向式 (V) 的化合物 (20kg，49.7mol) 在二氯甲烷 (100L) 和吡啶 (0.5L) 中的溶液加入六氯丙酮 (1.8L，12mol) 和 50％过氧化氢溶液 (14.5L，253mol) 并将反应混合物在 0-2℃搅拌 3 小时。然后加入二氯甲烷 (500L) 和包含硫代硫酸钠 (50kg) 的冰－水 (400L) 并将混合物在 0-10℃搅拌 30 分钟。分离有机层，用水 (85L) 洗涤，用硫酸钠干燥并且减压浓缩，得到 23.3kg 的产物，为 5α，10α－和 5β，10β－环氧化物的 55:45 混合物。得到的粗品环氧化物混合物不经进一步纯化用于下一个步骤。

[0096] 实施例 16

[0097] 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 (III)

[0098] 将镁屑 (6.55kg，272mol) 和 1，2- 二溴乙烷 (0.1L) 在四氢呋喃 (13L) 中的混合物在 40-50℃搅拌 5 分钟，然后将反应混合物冷却到 15℃并且加入 4- 溴 -N，N- 二甲基苯胺 (49.5kg，247mol) 的四氢呋喃 (300L) 溶液，加入速率为保持温度低于 15℃。然后将反应混合物在 16-18℃搅拌 2 小时，得到格氏试剂溶液。

[0099] 将在前述步骤中得到的环氧化物混合物 (20.8kg，49.7mol) 溶解于二氯甲烷 (85L) 并且加入氯化亚铜 (1.12 公斤)。将反应混合物在 20-25℃搅拌 15 分钟，然后冷却到 15℃并且在 45 分钟时间内加入格氏试剂的溶液。将反应混合物在 20-25℃搅拌 2 小时，然后倾倒在包含氯化铵 (48kg) 的水 (400L) 中。分离有机层，水相用二氯甲烷提取 (2x60L)，合并的有机层用水洗涤 (5x140L)，用硫酸钠干燥并且浓缩。在回流温度下将残余物溶解于乙酸乙酯 (60L)，将溶液冷却到 -5℃并将得到的晶体悬浮液在这个温度保持 5 小时。将沉淀的晶体产物滤出并且在 60℃干燥，得到 12.6kg(47％) 标题化合物。产物的纯度为最低 95％ (依据 HPLC)。

[0100] 熔点 :228-232℃。

[0101] 实施例 17

[0102] 11β-[4-(N，N- 二甲基氨基)- 苯基]-17α－羟基 -19- 去甲孕甾 -4，9- 二烯 -3，20- 二酮 (II)

[0103] 在 +5℃向硫酸氢钾 (7.12，51.8mol) 的水 (60L) 溶液加入式 (III) 的化合物 (11.7kg，21.7mol) 并将反应混合物在这个温度搅拌 4 小时。然后加入二氯甲烷 (60L) 和氢氧化钾 (1.11kg) 的水 (10L) 溶液，分离有机层并且用硫酸钠干燥。加入硅胶 (2kg) 并将二氯甲烷溶液在 20-25℃搅拌 30 分钟，然后过滤。将滤液浓缩到 26L 的体积并将如此得到的溶液用于下一个步骤。

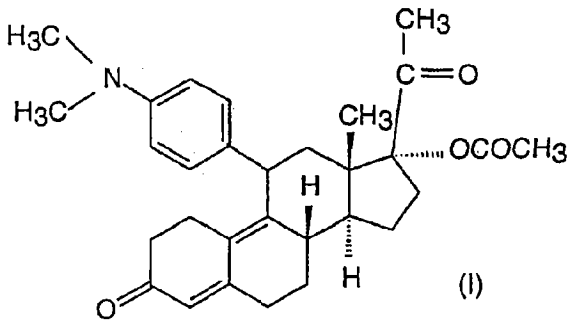
[0104] 实施例 18

[0105] 17α－乙酰氧基 -11β-[4-(N，N- 二甲基氨基)- 苯基]-19- 去甲孕甾 -4，9- 二烯 -3，20- 二酮 (I)

[0106] 将乙酸酐 (18.9L，199mol) 冷却到 -10℃并且加入 70％高氯酸 (2.8L，32.1mol)。将如此得到的溶液冷却到 -30℃并且加入在前述步骤中得到的式 (II) 的化合物的二氯甲烷 (26L) 溶液，加入速率为保持温度为 -20 到 -30℃，然后将反应混合物在这个温度搅拌 1 小时。混合物用 0℃的二氯甲烷 (80L) 稀释并且倾倒在包含乙酸钠 (2.65kg，32.4mol) 的水 (100L) 中。分离有机层，用水洗涤 (3x25L)，用硫酸钠干燥并且减压浓缩。得到的黄色浆状物从异丙醇 (40L) 结晶，得到 7kg 的溶剂化物形式的标题化合物，包含 5-10％溶剂。在 60℃

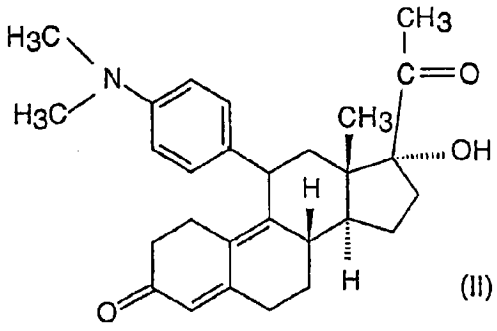
将这个物质溶解于乙醇 (60L)，然后温热到 70℃并且加入经过离子交换的水 (67L)。将氮气鼓泡通过如此得到的溶液，将其在 70℃保持 14 小时。不含溶剂化物的晶体产物逐渐地从溶液状沉淀出来。将晶体在 70℃过滤，用 70℃的水洗涤并且在 40℃干燥，得到 6.6kg(64％）标题化合物。产物的纯度为 99％（依据 HPLC)。

[0107] 熔点：184-186℃。



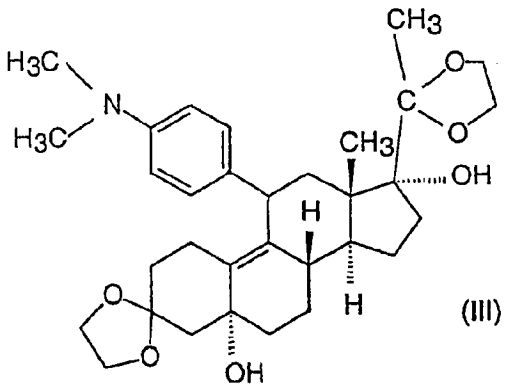
(I)

图 1



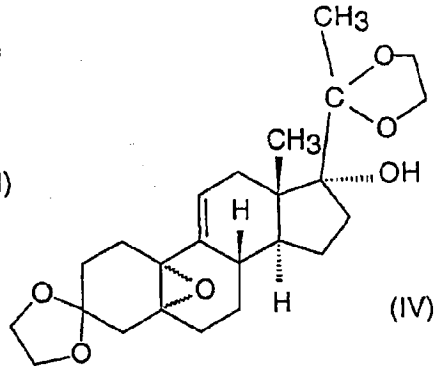
(II)

图 2



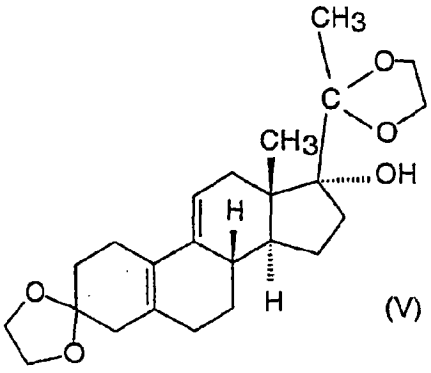
(III)

图 3



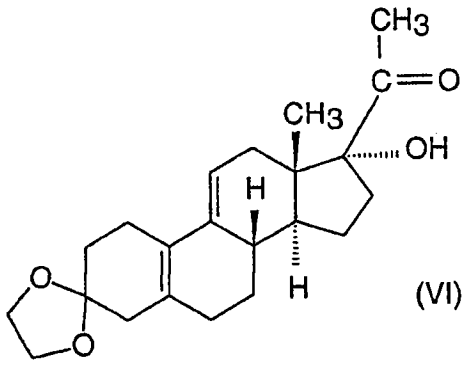
(IV)

图 4



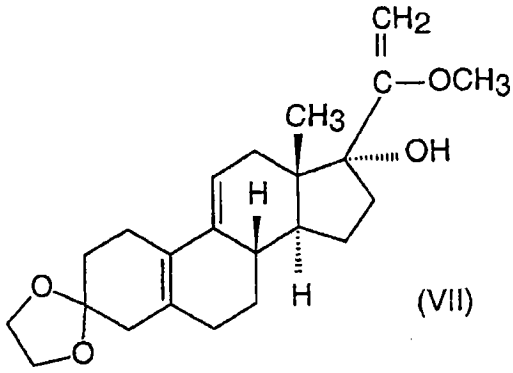
(V)

图 5



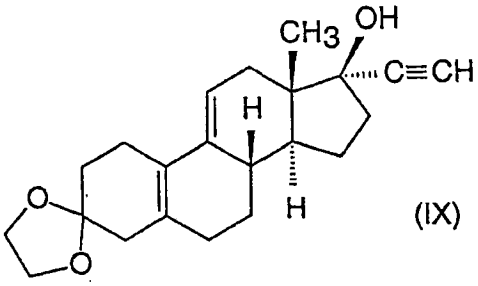
(VI)

图 6



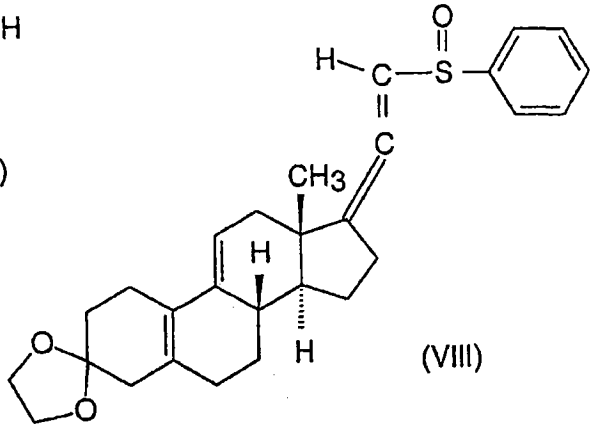
(VII)

图 7



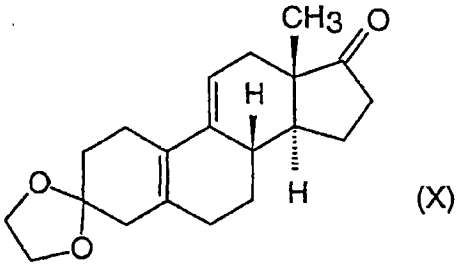
(IX)

图 9



(VIII)

图 8



(X)

图 10