

〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1078474A



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 93102530.3

〔51〕 Int.Cl⁵

C07J 3/00

〔43〕 公开日 1993 年 11 月 17 日

〔22〕申请日 93.2.6

〔30〕优先权

〔32〕92.2.7 〔33〕US 〔31〕832,279

〔71〕申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

〔72〕发明人 N·H·贝恩

M·麦奎尔

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

说明书页数: 8

附图页数:

〔54〕发明名称 一种制备取代的甾族二烯类化合物的
改进方法

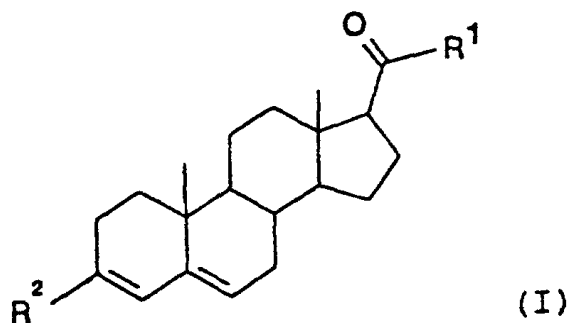
〔57〕摘要

本发明涉及一种制备取代的甾族二烯类化合物的改进方法。

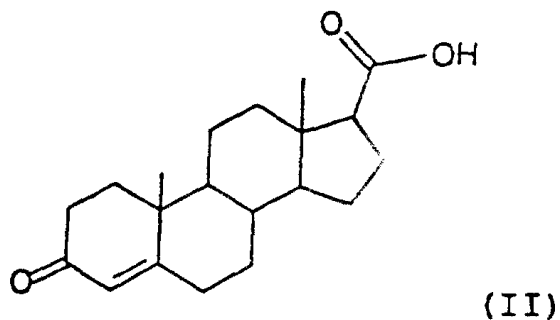
<20>

权 利 要 求 书

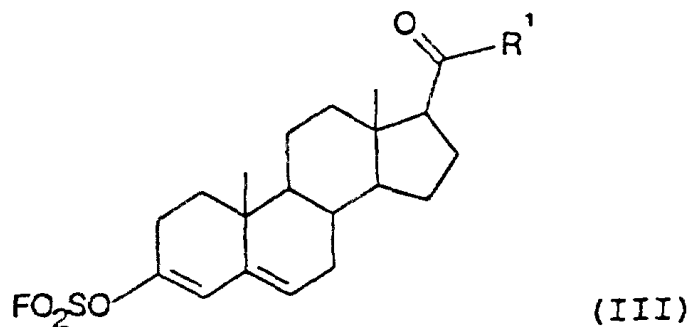
1、一种制备式(I)化合物或其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法，



其中R¹为NR³R⁴，其中R³和R⁴每个独立选自氢、C₁-₈烷基、C₃-₆环烷基、苯基；或一起连接到氮原子上的R³和R⁴代表含有多至一个其它选自氧和氮杂原子的5-6元饱和环；R²为酸或酯；该方法包括
(a)将式(II)化合物：



与氟磺酸酐和碱在溶剂中反应，接着用过量H-R¹(其中R¹和上定义)骤冷，制得式(III)化合物：



其中 R^1 如上定义，和

(b) 其后在偶合试剂存在条件下，将该式Ⅲ 化合物进行金属—催化偶合反应，接着如果适合的活，可通过任意水解反应制得式(I) 化合物，之后任意制得其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

2、根据权利要求1的方法，其中 R^1 为 $-N(H)C(CH_3)_3$ 。

3、根据权利要求1的方法，其中所说的碱选自吡啶或三乙胺。

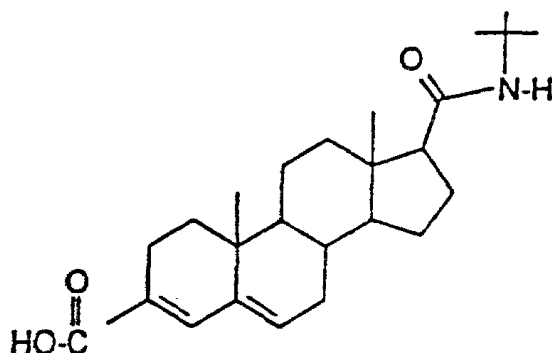
4、根据权利要求1的方法，其中的碱为吡啶。

5、根据权利要求1的方法，其中金属—催化偶合反应含有1, 3—双(二苯基膦基)丙烷。

6、根据权利要求1的方法，其中金属—催化偶合反应含有乙酸钯。

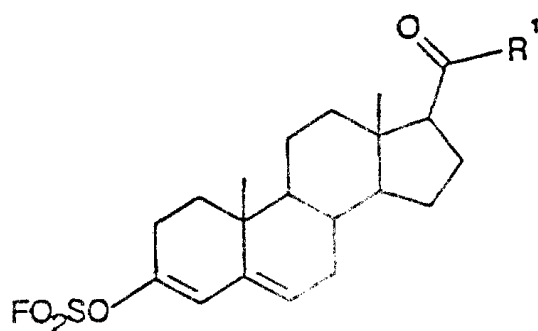
7、根据权利要求1的方法，其中偶合试剂为甲酸。

8、根据权利要求3的方法，其中制备的化合物为：



或其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

9、一种结构如下的化合物，



其中 R^1 为 NR^3R^4 ，其中的 R^3 和 R^4 每个独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基；或一起连接到氮原子上的 R^3 和 R^4 代表含有多至一个其它选自氧和氮杂原子的5—6元饱和环。

一种制备取代的甾族二烯类化合物的改进方法

本发明涉及一种制备取代的甾族二烯类化合物的改进方法。这些化合物描述在1991年5月21日颁发给Holt等人的美国专利5,017,568中,其用于抑制甾族类5- α -还原酶。

制备取代的甾族二烯衍生物的方法在此以前已有描述。特别是在美国专利5,017,568中报导了使用草酰溴将甾族 α , β -未饱和和-3-酮转化为3-溴-3,5-二烯中间体(产率40%),接着催化或以烷基锂为介质羧化(当使用N-丁基锂时产率为1.)得到甾族3,5-二烯-3-羧酸衍生物。

此公开技术的缺点除了低的总产率之外,另外缺点是草酰溴是毒性的昂贵的液体,其难以储存并且市场上不易得到工业化工艺中所需的大批量。

使用草酰氯将甾族 α , β -未饱和酮卤化为氯-甾族二烯类化合物,继续进行下去仅得到勉强合格的结果。另外,生成物氯取代基的相对低的反应性提出了在后续转化中重要的合成的问题。因此,在技术上需要一种将甾族 α , β -未饱和酮转化成它们相应的羧酸-1,3-二烯衍生物的安全、经济和可靠的方法。

本发明涉及一种氟磺酰化同一分子中的多官能团的方法。

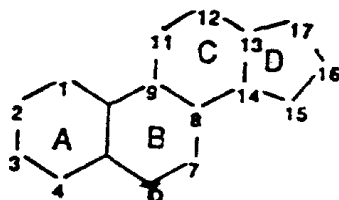
本发明特别涉及一种同时氟磺酰化和酰胺化3-酮-4-烯-17-羧酸甾族化合物的方法。

本发明特别涉及一种制备N-叔丁基-雄(甾)-3,5-二烯-17 β -羧酰胺-3-羧酸的改进方法。

本发明另一方面是提供了用于本发明方法中的新的中间体。

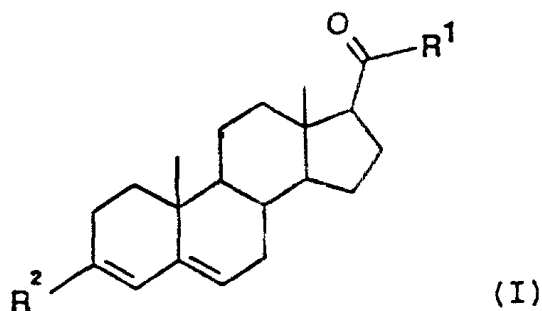
本文使用的术语“同时”意思是甾族3-酮转化为氟磺酰基和17-羧酸转化为17-羧酰胺是在一个反应中完成的，不用分离中间体。

以上所使用的及说明书和权利要求书中所有其余部分中甾族核的碳原子用数字编号及环用字母编号如下：



式(I)化合物的药物上可接受的盐、水合物和溶剂化物用本领域技术人员已知的适当方法制备。

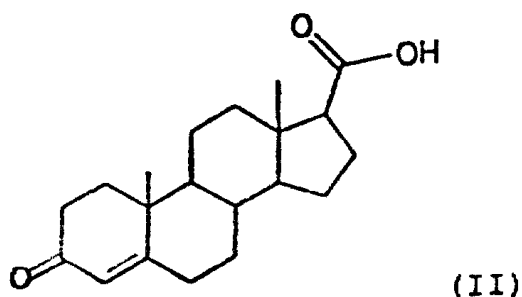
本发明提供了一种制备式(I)化合物或其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法，



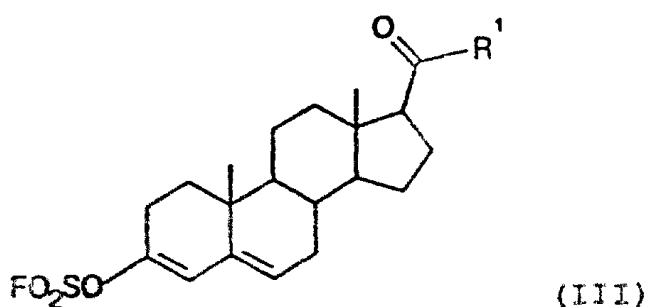
其中R¹为NR³R⁴，其中的R³和R⁴每个独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、苯基；或一同连接到氮原子上的R³和R⁴代表含有多至一个其它选自氧和氮杂原子的5-6元饱和环；和R²为酸或酯；

该方法包括：

(a) 将式(II)化合物与氟磺酸酐和碱在溶剂中反应；



(b) 用过量 $\text{H}-\text{R}^1$ (其中 R^1 为以上描述) 骤冷反应制得(III)化合物,



其中 R^1 同以上所定义; 和

(c) 其后在偶合试剂存在条件下, 将所述式III 化合物进行金属—催化偶合反应, 接着如果适合的话, 可通过任意的水解反应制得式(I)化合物, 之后任意制得其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

优选式II化合物转化为式III化合物的反应在 -78°C 至 20°C 下完成; 特别优选的温度范围是 -10°C 至 10°C 。

优选式III化合物转化为式I化合物的反应在 25°C 至 100°C 下完成; 特别优选的温度范围是 $50-90^\circ\text{C}$ 。

因此, 式III化合物特别用作制备式I化合物的中间体。

除非其它说明, 本文及权利要求中使用的 C_{1-n} 烷基意思是具有 $1-n$ 个碳原子的直链或支链烃链。

本文及权利要求中所使用的术语“酸”意思是能够作为质子给体的任何基团包括但不限于此, $-\text{COOH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{PH}(\text{O})(\text{OH})$,

(OH), $-\text{SO}_3\text{H}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{COOH}$ 。

本文及权利要求中所用的术语“酯”意思是由以上定义的, 含有某种酸的基团, 其中可给予的质子或一些质子可被烷基取代基取代。

本文及权利要求中所用的术语“溶剂”意思是用有机溶剂, 如二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、四氯代碳、四氢呋喃(THF)、乙醚、甲苯、乙酸乙酯、二甲亚砜、甲醇或二甲基甲酰胺。

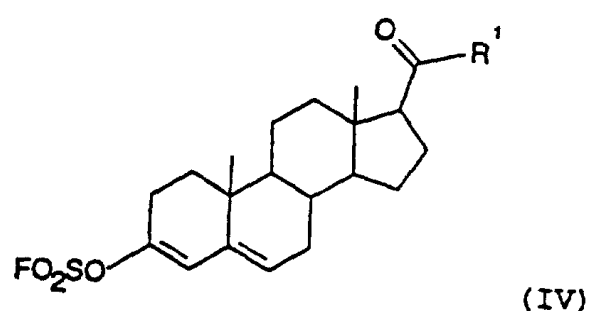
优选用于制备式II化合物的碱为三乙胺或吡啶, 最优选吡啶。优选用于制备式II化合物的溶剂为二氯甲烷。在所述金属催化偶合反应中所使用的优选催化剂为乙酸钯(II)。用于描述式(I)中的 R^2 的优选的酸包括; $-\text{COOH}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PH}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{SOH}_2$ 和 $(\text{CH}_2)_1-\text{COOH}$ 。在以上酸中特别优选的是一 COOH 。

本文及权利要求中使用的术语“金属-催化偶合反应”意思是所制备的氟磺化的化合物在适宜的有机溶剂优选二甲亚砜烷醇(C_1-C_6)溶液(其酯是优选的)或甲苯、二甲基甲酰胺、THF或 $\text{C}_4-\text{C}_6\text{OH}$ (其酸是优选的)中与碱, 优选叔胺碱如三乙胺、吡啶或三丁基胺或氢氧化钾水溶液或氢氧化钠水溶液; 膦如双(二苯基膦基)烷烃, 优选1, 3双(二苯基膦基)丙烷或三一邻-甲基膦和金属催化剂, 优选钯催化剂如乙酸钯(II), 氯化钯(II)和双(三苯基膦)乙酸钯(II)进行反应, 然后与后续加入的偶合试剂反应制得金属化的配合物。

本文及权利要求中使用的术语“偶合试剂”意思是为能够嵌入所说的金属化的配合物中, 随后消去从而制得相应酯或酸的化合物。优选的偶合试剂, 其当加入金属-催化偶合反应中时, 如本文描述的可制得优选的酸和酯基, 本文公开的优选的偶合试剂为一氧化碳

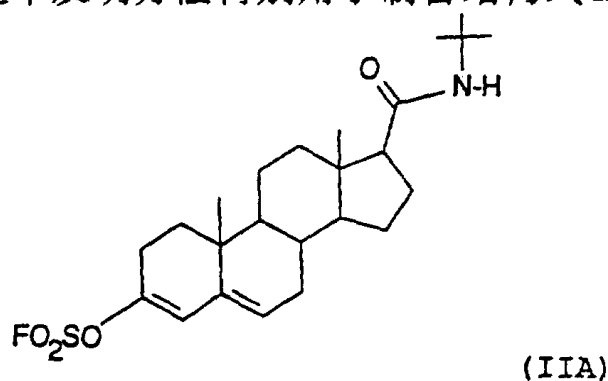
(制得 COOC_{1-6})，甲酸(制得 $-\text{COOH}$)，三丁基甲锡烷基乙酸乙酯(制得 $-\text{CH}_2\text{COOH}$)，二甲基亚磷酸盐(制得 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$)和次磷酸催化剂(制得 $-\text{PH}(\text{O})\text{OH}$)。

在使用本发明方法制备式(I)优选化合物中，合成了以下式(IV)的新的中间体：

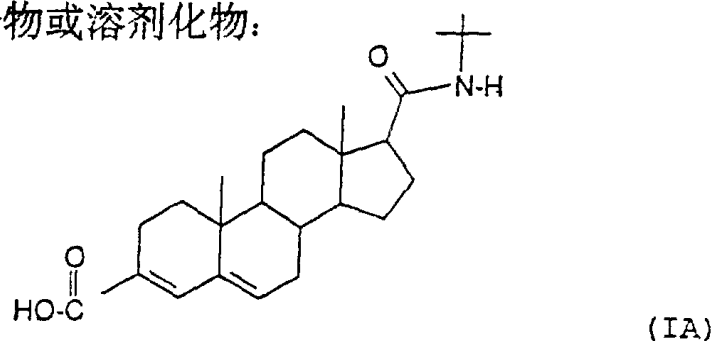


其中 R^1 为 CONR^3R^4 ，其中的 R_3 和 R_4 每个独立选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基；或一起连接到氮原子上的 R^3 和 R^4 代表含有多至一个其它的选自氧和氮杂原子的5-6元饱和环。

因此，优选本发明方法特别用于制备结构式IIA化合物。



并用一步或两步将其转化成以下结构式(IA)的化合物或其药物上可接受的盐、水合物或溶剂化物：



不用再详细描述，相信本领域技术人员可应用上述的描述使本发明达到最完善的程度。因此，以下实施例将用于解释本发明，其仅仅作为说明并不以任何方式限制本发明范围。

1, 3-双(二苯基膦基)丙烷、双(三苯基膦)乙酸钯和乙酸钯是通常可得到的。雄(甾)-4-烯-3-酮-17 β -羧酸可从Berlichem Inc. (Wayne, NJ) 得到。

氟磺酸酐按S. Kongpricha等人在Inorg. Syn. 1968, XI, 151中描述的方法制备。

实施例1

N-叔-丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-17 β -羧酰胺-3-羧酸

(i) N-叔-丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-3-氟磺酰基-17 β -羧酰胺

将在1000ml二氯甲烷中的雄(甾)-4-烯-3-酮-17 β -羧酸(1摩尔当量)和吡啶(3摩尔当量)的搅拌混合物冷却至0-5°C，并在保持0-10°C温度下用氟磺酸酐(2.5摩尔当量)处理。搅拌1小时之后，反应混合物被放入含叔丁基胺(10摩尔当量)的二氯甲烷溶液中骤冷，同时保持温度在0-10°C。将混合物搅拌30分钟。加入约100 ml水。分离有机相并通过真空蒸馏使之体积减至约半。加入丙酮使溶液恢复原体积。该浓缩/加入步骤重复多于两次。得到的丙酮溶液(约300ml)加热至约50°C并用约100ml水处理使产物沉淀。冷却悬浮液，经过滤分离N-叔-丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-3-氟磺酰基-17 β -羧酰胺并干燥。

(ii) 17 β -(N-叔-丁基羧酸胺)-雄(甾)-3, 5-二烯-3-羧酸甲酯

向烧瓶中加入二甲亚砜(1350ml)、甲醇(75ml, 5.4摩尔当量)、N-叔丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-3-氟磺酰基-17 β -羧酰胺(150g, 1摩尔当量)、三乙胺(76.3g, 2.2摩尔当量)和1, 3-双(二苯基膦基)丙烷(1.4g, 0.01摩尔当量)。搅拌混合物至得到溶液。加入乙酸钡(0.768g, 0.01摩尔当量), 向烧瓶中充入一氧化碳并排空共反复三次。烧瓶用7psi一氧化碳冲压并迅速搅拌反应物。将反应溶液加热至75℃。一氧化碳吸收在约1.5小时内完成。反应冷却至15℃并搅拌2小时。固体产物经抽气过滤分离, 母液用于漂洗反应器内部。固体产物充分用水(1.5l)洗涤并在真空95℃下干燥得到纯17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雄(甾)-3, 5-二烯-3-羧酸甲酯。

(iii) N-叔丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-17 β -羧酰胺-3-羧酸

将甲醇(80ml)、水(80ml)、17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雄(甾)-3, 5-二烯-3-羧酸甲酯(15.9g, 1摩尔当量)和氢氧化钠(4.80g, 3摩尔当量)的混合物加热回流8-12小时。将热反应溶液经硅藻土过滤, 过滤填塞用60℃水(80ml)洗涤。滤液作水(80ml)稀释。蒸馏至高温100℃除去甲醇。将混合物冷却至60℃, 并在不断搅拌下加入到1.5N盐酸(160ml)中骤冷。将得到的白色悬浮液搅拌15分钟。浆液冷却至0-5℃并搅拌1小时。经过滤分离产物, 用去离子水洗涤并在真空100℃下干燥得到N-叔丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-17 β -羧酰胺-3-羧酸。

实施例2

N-叔丁基-雄(甾)-3, 5-二烯-17 β -羧酰胺-3-羧酸

向烧瓶中加入5体积二甲基甲酰胺、N-叔丁基-雄(甾)-3, 5

—二烯—3—氟磺基—17 β —羧酰胺(1摩尔当量, 在实施例1(i) 中描述制备的)、三—正—丁基胺(4.5摩尔当量)、甲酸(2摩尔当量) 和双(三苯基膦) 乙酸钯(0.02摩尔当量)。将烧瓶抽空并充入一氧化碳反复三次。烧瓶用7psi 一氧化碳充压并迅速搅拌反应物。将反应溶液加热至75°C直到一氧化碳吸收完成。将反应冷却至室温。加入乙酸乙酯和水并分离有机层。有机相用水洗涤并经硫酸镁干燥。在真空下浓缩有机相得到N—叔丁基—雄(甾)—3, 5—二烯—17 β —羧酰胺—3—羧酸。