



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102372760 A

(43) 申请公布日 2012.03.14

(21) 申请号 201010253176.X

(22) 申请日 2010.08.12

(71) 申请人 杭州容立医药科技有限公司

地址 310023 浙江省杭州市西溪路 626 号三  
楼

(72) 发明人 李航 何党军

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任  
公司 32218

代理人 徐冬涛

(51) Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 4 页

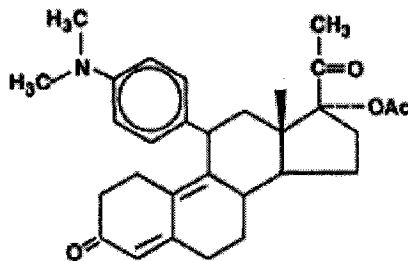
(54) 发明名称

一种合成孕酮受体调节剂优力司特的合成方法

(57) 摘要

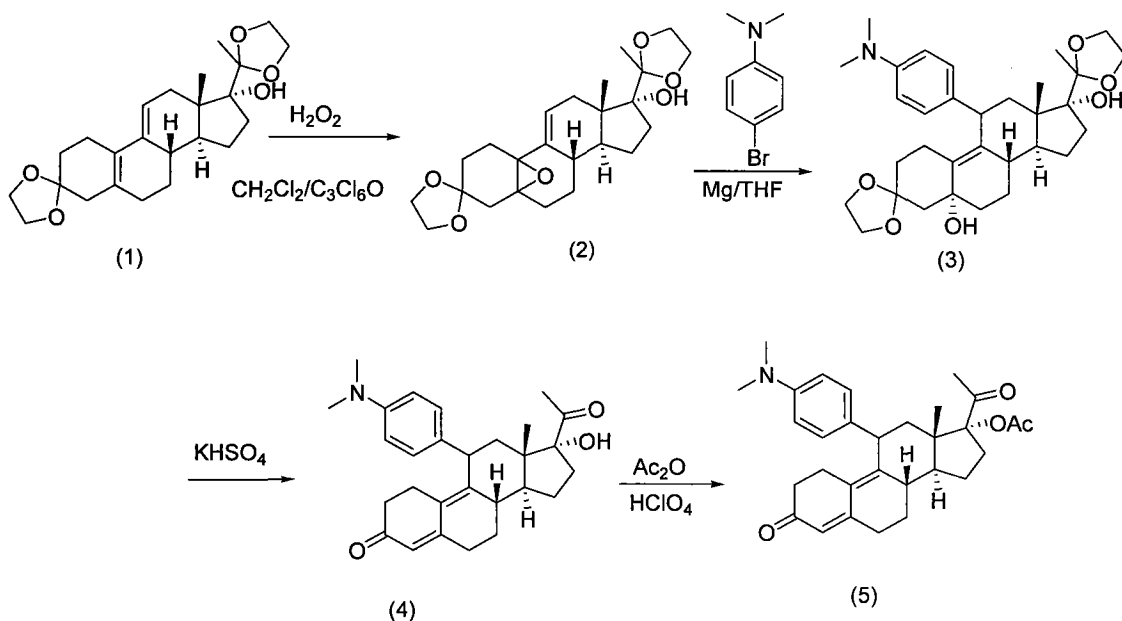
本发明提供了一种孕酮受体调节剂醋酸优力司特新的合成方法。该方法步骤简捷,条件温和,容易操作,所得产物成本低、得率高、纯度高、易于放大,适合工业化生产。

1. 一种醋酸优力司特式 (5) 的合成方法,



(5)

合成路线为:



具体制备步骤如下:

A. 化合物 (1) 溶解于有机溶剂中,用吡啶和六氯丙酮做催化剂反应,滴加 30% 的双氧水,反应温度在  $0 \sim 4^\circ\text{C}$ ,得到化合物 (2);

B.  $\text{N,N}$ -二甲基对溴苯胺在干燥的四氢呋喃中制得格氏试剂,反应温度  $30 \sim 35^\circ\text{C}$ ,反应 4 小时,化合物 (2) 溶于干燥的四氢呋喃中,用氯化亚铜催化滴加格氏试剂反应,反应温度  $15 \sim 20^\circ\text{C}$ ,反应 1 小时,后处理为:过滤铺上一层  $6 \sim 8\text{CM}$  300-400 目硅胶,浓干用无水甲醇打浆、洗涤,乙酸乙酯回流打浆结晶,得到化合物 (3);

C. 化合物 (3) 在硫酸氢钾水溶液中反应,其中反应温度在  $5^\circ\text{C}$ ,反应 4-5 小时,得到化合物 (4);

D. 醋酐 316ml 和 70% 高氯酸,反应温度在  $10^\circ\text{C}$  以下,加入化合物 (4),优选反应温度在  $-20 \sim -30^\circ\text{C}$ ,反应 2-3 小时。后处理过硅胶柱,洗脱剂为二氯甲烷/丙酮 = 20/1,用乙酸乙酯/石油醚 = 4/1 结晶,无水乙醇/水 = 1/1 结晶,再在  $40^\circ\text{C}$  减压烘干,得到最终产物 (5)。

## 一种合成孕酮受体调节剂优力司特的合成方法

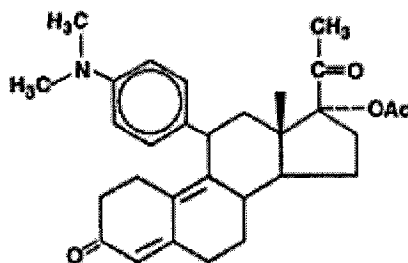
## 技术领域

[0001] 本发明涉及的是一种孕酮受体调节剂醋酸优力司特 (ulipristal acetate), 即  $17\alpha$ -乙酰氧基- $11\beta$ -[4-(N,N-二甲基氨基)-苯基]- $19\alpha$ -去甲孕甾- $4,9$ -二烯- $3,20$ -二酮新的合成方法。

## 技术背景

[0002] 醋酸优力司特 (ulipristal acetate, 式 5) 是一种孕酮受体调节剂, 具孕酮受体拮抗和部分激动活性。该药物已由 HRA 制药公司开发, 2009 年 5 月获得欧盟委员会批准, 用作妇女无保护性交或避孕失败后 5 天内使用的紧急避孕药。

[0003]



(5)

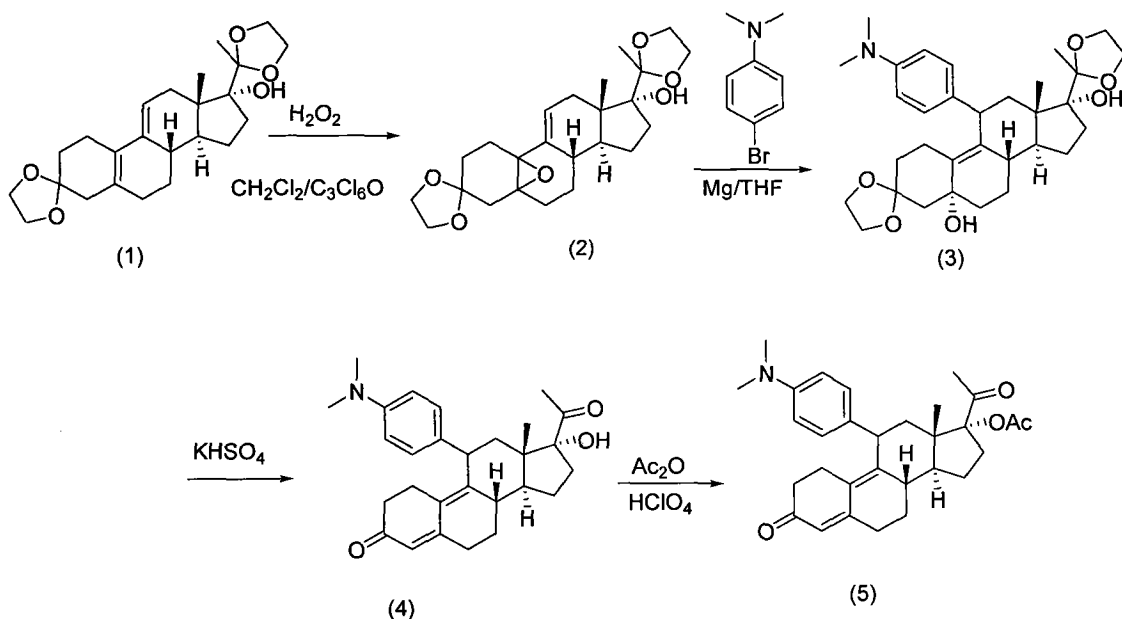
[0004] PCT 专利 2004/065405 公开了醋酸优力司特制备方法, 得到产物的杂质 (醋酸优力司特 N-去甲基) 比较多, 约为 0.4% -1%。醋酸优力司特 N-去甲基即  $17\alpha$ -乙酰氧基- $11\beta$ -[4-(N-甲基氨基)-苯基]- $19\alpha$ -去甲孕甾- $4,9$ -二烯- $3,20$ -二酮, 会影响产品纯度。

## 发明内容

[0005] 本发明提供一种孕酮受体调节剂醋酸优力司特的合成工艺, 具体为:

[0006] 以 3,3,20,20-双(亚乙二氧基)- $17\alpha$ -羟基- $19\alpha$ -去甲孕甾- $5(10),9(11)$ -二烯(1) 为起始原料。合成路线如下:

[0007]



[0008] 其中上述图中 (5) 为醋酸优力司特, 制备步骤如下:

[0009] A. 化合物 (1) 溶解于有机溶剂中, 用吡啶和六氯丙酮做催化剂反应, 滴加 30% 的双氧水, 反应温度在  $0 \sim 4^\circ\text{C}$ , 得到化合物 (2);

[0010] B.  $\text{N,N}$ -二甲基对溴苯胺在干燥的四氢呋喃中制得格氏试剂, 反应温度  $30 \sim 35^\circ\text{C}$ , 反应 4 小时, 化合物 (2) 溶于干燥的四氢呋喃中, 用氯化亚铜催化滴加格氏试剂反应, 反应温度  $15\text{--}20^\circ\text{C}$ , 反应 1 小时, 后处理为: 过滤铺上一层  $6 \sim 8\text{CM}$  300-400 目硅胶, 浓干用无水甲醇打浆、洗涤, 乙酸乙酯回流打浆结晶, 得到化合物 (3);

[0011] C. 化合物 (3) 在硫酸氢钾水溶液中反应, 其中反应温度在  $5^\circ\text{C}$ , 反应 4-5 小时, 得到化合物 (4);

[0012] D. 醋酐 316ml 和 70% 高氯酸, 反应温度在  $10^\circ\text{C}$  以下, 加入化合物 (4), 优选反应温度在  $-20\text{--}30^\circ\text{C}$ , 反应 2-3 小时。后处理过硅胶柱, 洗脱剂为二氯甲烷 / 丙酮 = 20/1, 用乙酸乙酯 / 石油醚 = 4/1 结晶, 无水乙醇 / 水 = 1/1 结晶, 再在  $40^\circ\text{C}$  减压烘干, 得到最终产物 (5)。

[0013] 本发明采用的合成路线步骤简捷, 条件温和, 容易操作, 所得产物成本低、得率高、纯度高 (单个杂质含量可控制在 0.1% 以下, 包括醋酸优力司特  $\text{N}$ -去甲基也在 0.1% 以下)、易于放大, 适合工业化生产。

## 具体实施方式

[0014] 实施例 1

[0015] 化合物 (2) 的制备:

[0016] 双保护化合物 (1) 450g 溶解在 4300ml 的二氯甲烷中, 机械搅拌溶清, 降温  $0 \sim 4^\circ\text{C}$ , 向此溶液中加入 12ml 吡啶和 43ml 的六氯丙酮, 在  $0 \sim 4^\circ\text{C}$  时滴加 30% 的双氧水 643ml, 加完后在  $0 \sim 4^\circ\text{C}$  继续搅拌反应约 18-24 小时。原料基本反应完全 (展开剂: 石油醚 / 乙酸乙酯即 PE/EA = 3/1, 用 5% 的磷钼酸乙醇溶液作为显色剂) 后加入二氯甲烷 7715ml, 反应液倒入到冰冷的硫代硫酸钠溶液 (720g 硫代硫酸钠 / 水 6000ml) 中, 加完后在  $0 \sim 10^\circ\text{C}$  时机械搅拌 30 分钟。分液, 水层用二氯甲烷 2140ml 提取, 合并有机层用水 (2140ml\*2) 洗

涤,有机层无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩干,油泵抽干得到 480g 黄色固体 (2),重量收率 106.7%。

[0017] 实施例 2

[0018] 化合物 (3) 的制备:

[0019] 将 N,N-二甲基对溴苯胺 1130g 溶解于干燥的四氢呋喃 5656ml 中。10L 的三口烧瓶中加入镁 187.5g,四氢呋喃溶液 460ml 和微量碘(小半颗),再加入上述 N,N-二甲基对溴苯的四氢呋喃溶液 184ml。加热到 55℃~65℃,碘色褪去,溶剂剧烈回流,格氏引发。降温到内温 30~35℃,滴加剩余 N,N-二甲基对溴苯胺的四氢呋喃溶液,约 4 小时滴完,滴加过程保持内温 30~35℃。滴完后在 30~35℃ 保温反应 1-2 小时,降至室温,制得格氏试剂。10L 的三口烧瓶中加入环氧化合物 480g 化合物 (2),氯化亚铜 25.4g,1450ml 干燥的 THF。溶液在 20-25℃ 机械搅拌 15 分钟,降温冷却到 15-20℃,将格氏试剂溶液滴加到此溶液中,保持内温 15-20℃,滴加时间大约 60 分钟。滴加完后维持温度在 20-25℃ 搅拌反应 1-2 小时,(展开剂:PE/EA = 3/1,用 5% 的磷钼酸乙醇溶液作为显色剂)。将反应液倒入冰冷(加冰块)的 11000ml 饱和氯化铵溶液中,分液(上层 THF,下层水),水层用二氯甲烷(1450ml\*3)提取,合并有机层,用水(3625ml\*5)洗涤,有机层无水硫酸钠干燥。过滤(垫一层大约 6-8 厘米厚的 300-400 目硅胶,滤过后硅胶层用 1450ml 二氯甲烷冲洗),减压浓缩至干。浓缩后残余物中加入 725ml 无水甲醇机械搅拌 60 分钟,絮状物过滤,固体用无水甲醇(180ml\*2)洗涤,固体在 60℃ 真空烘干。固体用 580ml 乙酸乙酯回流打浆,降温到 0-4℃,搅拌 1 小时。固体过滤得白色产物,减压 60℃ 真空烘干。得 188.5g 白色固体化合物 (3)。重量收率 39.3%。

[0020] 实施例 3

[0021] 化合物 (4) 的制备:

[0022] 将硫酸氢钾 127g 溶解在 1410ml 水中,冷却到 5℃,加入固体格氏产物 188g 化合物 (3) (PH 约为 1),反应维持 5℃ 搅拌 4-5 小时,反应完全(展开剂:PE/EA = 2/1,用紫外显色)后,加入二氯甲烷 1100ml 和氢氧化钾水溶液(氢氧化钾 19.4g/水 172ml),搅拌 15 分钟 (PH 约为 3),分液,水层用二氯甲烷(940ml\*3)提取,有机层用水(1330ml\*2)洗涤至中性,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩到大约 480ml 化合物 (4),直接用于下一步反应。

[0023] 实施例 4

[0024] 化合物 (5) 的制备:

[0025] 3L 三口烧瓶中加入醋酐 316ml,机械搅拌冷却到 -20℃,控制内温不超过 10℃ 加入 70% 高氯酸 47ml,加完后将溶液冷却到 -30℃。控制内温在 -20--30℃ 滴加入上步的二氯甲烷溶液 480ml 化合物 (4),滴加完后继续在此温度下搅拌 2-3 小时。反应完全(展开剂:二氯甲烷/丙酮 = 20/1,紫外显色)后,加入二氯甲烷 1400ml,机械搅拌将此反应液倒入醋酸钠的水溶液(醋酸钠 45.5g/水 1730ml)中。分液,有机层用水(785ml\*3)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩,加入 282g 300-400 目硅胶浓干的黄色粉末。过硅胶柱,300-400 目硅胶 3760g,20L 石油醚装柱压实,上样(黄色粉末),石油醚压实,适量的无水硫酸钠压住黄色粉末。用二氯甲烷/丙酮 = 20/1,冲洗洗脱,收集产品,浓缩干,油泵抽干得到浅色固体 118g。浅色固体 118g 用 354ml 乙酸乙酯溶解,搅拌下滴加 1416ml 石油醚,析出固体,搅拌半小时过滤,固体用 PE/EA = 5/1 的混合溶液(100ml\*2)洗涤,40℃ 减压烘干得初

品 108g。初品 108g 溶解在 1080ml 的无水乙醇中,60℃ -70℃,加入去离子水 1080ml,有晶体析出,过滤得晶体,40℃减压烘干得 91.5 克化合物 (5)。检测所得最终产物的单个杂质,均在 0.1%以下。重量收率 48.7%。