

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07J 75/00

C07J 5/00

C07J 7/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93106868.1

[45]授权公告日 2000年5月17日

[11]授权公告号 CN 1052489C

[22]申请日 1993.6.11 [24]颁证日 2000.2.5

[21]申请号 93106868.1

[30]优先权

[32]1992.6.11 [33]FR [31]9207048

[73]专利权人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 J·布恩迪亚 P·鲁索 M·维瓦特

[56]参考文献

US4530795 1985. 6.23

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY 1961, 4547 - 4559 1961. 1. 1 J. ATTENBURROW 等”
Compounds Related to the steroid Horm ones. Part V...”

审查员 贾书瑾

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

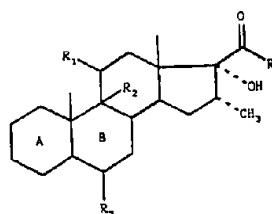
代理人 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备 16 α -甲基甾族化合物的方法

[57]摘要

本发明提供了新的制备下式(I)化合物的方法,已知式(I)的 16 α -甲基化合物具有抗炎活性。下式(I)中,各取代基的定义同说明书中。

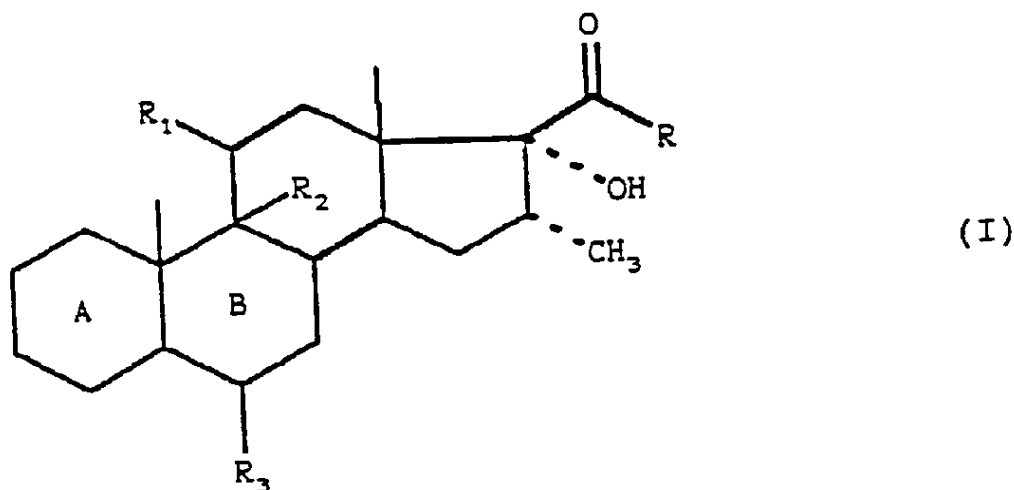


(I)

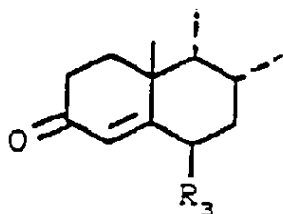
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

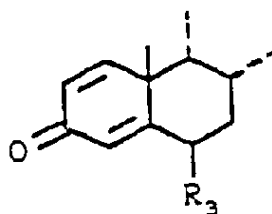
1. 制备式(I) 化合物的方法,



式中环 A 和 B 代表:

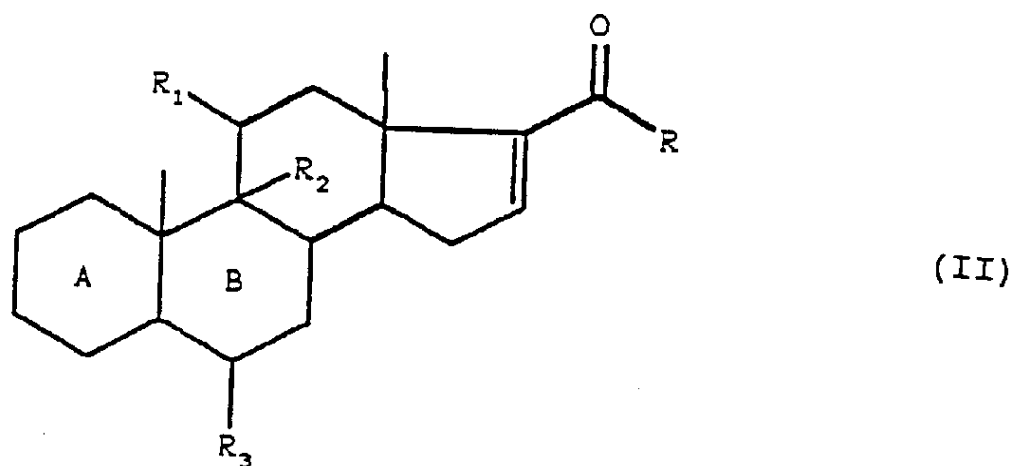


式中 3 位的酮官能团可任意地以酮缩醇、酮缩硫醇、半酮缩硫醇或烯醇醚的形式保护起来, 或者环 A 和 B 代表:



R 代表甲基或 $-\text{CH}_2-\text{OR}'$, 式中 R' 代表氢, 或者 C_1-C_6 烷基、四氢吡喃基、三 (C_1-C_6 烷基) 甲硅烷基、三 (C_6-C_{10} 芳基) 甲硅烷基或二 (C_6-C_{10} 芳基) C_1-C_6 烷基甲硅烷基, 或者 C_1-C_8 酰基, R_1 和 R_2 一起形成另一

个键, 或者, R_1 和 R_2 一起形成 β 位环氧化物, 或者, R_1 代表酮基或羟基, 该羟基在 β 位, 为游离形式或以 C_1-C_8 酯形式保护的, 而 R_2 代表氢, 或者, R_1 代表 β 位羟基, 该羟基是游离的, 或者是以 C_1-C_6 烷基、四氢吡喃基、三(C_1-C_6 烷基)甲硅烷基、三(C_6-C_{10} 芳基)甲硅烷基或二(C_6-C_{10} 芳基) C_1-C_6 烷基甲硅烷基醚形式保护的, 或者是以 C_1-C_8 酯形式保护的, 而 R_2 代表 α 位氟或溴原子, R_3 代表氢、氟或甲基, 处在 α 或 β 位, 所述方法的特征在于, 在铜基催化剂存在下用甲基化试剂处理式(II)化合物,



式中 A、B、R、 R_1 、 R_2 和 R_3 具有已经给出的意义, 然后水解如此得到的甲基化的中间体, 得到相应于烯醇化物的烯醇, 在铜的还原和配位剂存在下用分子氧化所得的烯醇, 得到了所希望的化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 开始时, 使用的式(II)化合物中, R_1 和 R_2 一起形成另一个键, 或 R_1 和 R_2 一起形成 β 位环氧化物, 或 R_1 代表 β 位羟基, 它是游离的或以 C_1-C_8 酯形式保护的, 而 R_2 代表 α 位氟, R_3 代表氢。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于, 开始时使用的是其中 R_3 代表氢原子的式(II)化合物。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 甲基化试剂是在铜基催化剂存在时使用的甲基镁溴化物。

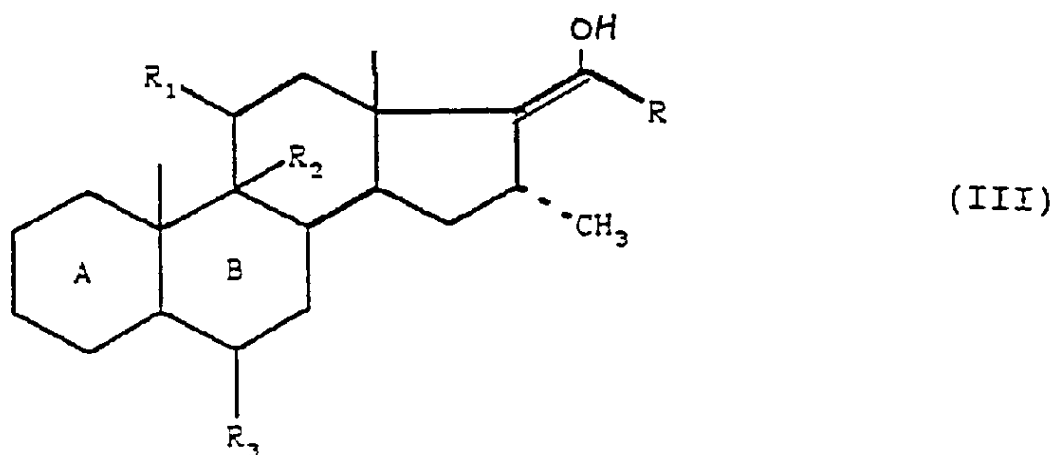
5. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于, 甲基化试剂是在乙酸铜存在下使用的甲基镁溴化物。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 水解试剂选自磷酸单碱盐、弱酸和弱酸性 pH 值的缓冲液。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 烯醇的氧化用氧或空气进行。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 铜的还原和配位剂选自甲硫醚和四氢噻吩。

9. 作为新的工业产品的式 (III) 化合物,



式中 A、B、R、R₁、R₂和 R₃如权利要求 1 中所定义。

10. 根据权利要求 9 的作为新的工业产品的式 (III) 化合物, 其中环 A 和 B 代表:



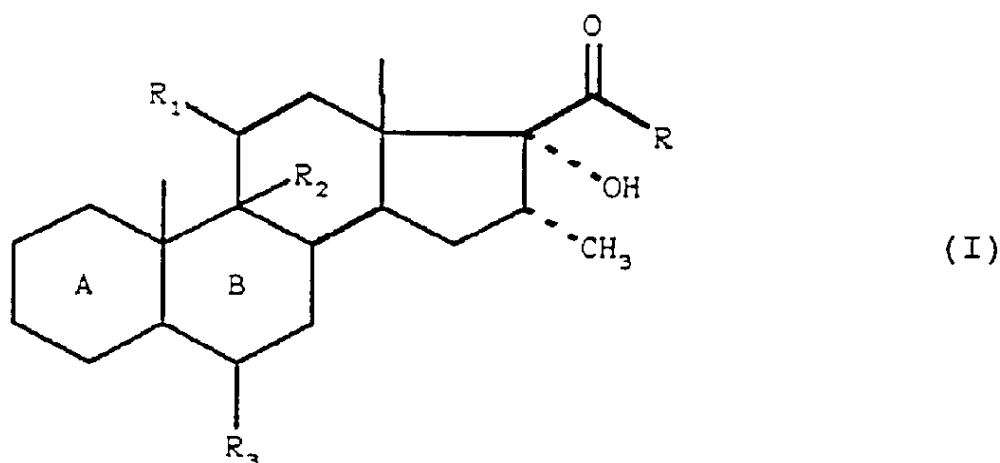
式中 R_3 如权利要求 1 中所定义, 3 位的酮官能团是游离的, R_1 和 R_2 一起形成另一个键, 或者 R_1 和 R_2 一起形成 β 位环氧化物, 或 R_1 代表 β 位羟基, 可是游离的或 C_1-C_8 酯形式保护的, 而 R_2 代表 α 位氟原子, 以及 R_3 为氢、氟或甲基。

说 明 书

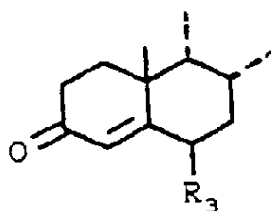
制备 16 α -甲基甾族化合物的方法

本发明涉及新的制备16 α -甲基甾族化合物的方法。

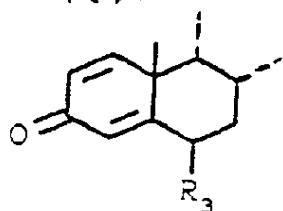
因此，本发明的目的是制备式(I)化合物的方法，



式中环A 和B 代表:

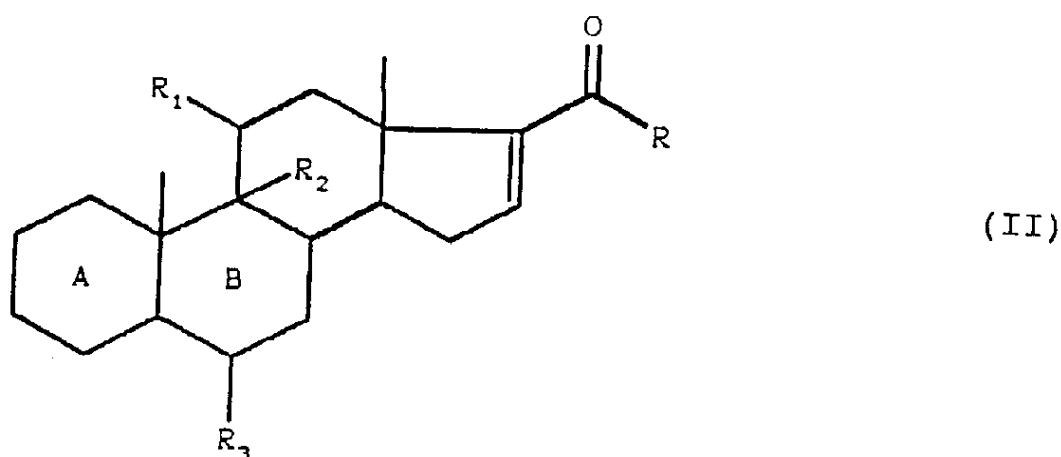


式中3 位的酮官能团可任意地以酮缩醇、酮缩硫醇、半酮缩硫醇或烯醇醚的形式保护起来，或者环A 和B 代表:



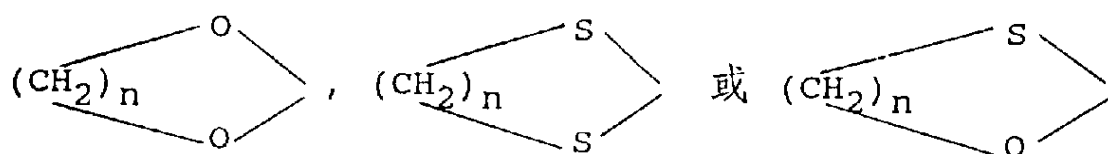
R 代表甲基或 $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ ，式中R' 代表氢或醚残基或酯残基，R₁ 和R₂ 一起形成另一个键，或者，R₁ 和R₂ 一起形成 β 位环氧化物，或者，R₁ 代表

氢、酮基或羟基，该羟基可在 α 位或 β 位，为游离形式或以醚或酯形式保护的，而 R_2 代表氢，或者， R_1 代表氢，而 R_2 代表 α 位羟基，或者， R_1 代表 β 位羟基，该羟基是游离的或以醚或酯形式保护的，而 R_2 代表 α 位氟或溴原子， R_3 代表氢、氟或甲基，处在 α 或 β 位，所述方法的特征在于，在铜基催化剂存在下用甲基化试剂处理式(II)化合物，



式中A、B、R、 R_1 、 R_2 和 R_3 具有已经给出的意义，然后水解如此得到的甲基化的烯醇化物中间体，得到相应的烯醇，在铜的还原和配位剂存在下用分子氧氧化所得的烯醇，得到了所希望的化合物。

当3位的酮基以酮缩醇、酮缩硫醇或半酮缩硫醇形式保护时，优选下列各式基团，



式中 n 等于2或3，更特别地是亚乙二氧基或亚乙二硫基。

当3位酮基以烯醇醚形式保护时，优选是含1-8个碳原子的烷氧基或烷氧基烷氧基，更特别地是甲氧基、乙氧基、乙氧乙氧基或1-乙氧基-乙氧基，在那种情况下，环A和B包括3,5双键体系。

当 R' 代表醚残基时，它可以是本领域中技术人员已知的任何残基，

特别是含1-6个碳原子的烷基，例如，甲基、乙基或丙基，四氢吡喃基，或甲硅烷化醚的残基，例如，三烷基甲硅烷基如三甲基-或二甲基叔丁基-甲硅烷基，三芳基甲硅烷基如三苯基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基如二苯基叔丁基甲硅烷基。

当R'代表酯残基时，它可以是本领域中技术人员已知的任何残基，特别是含1-8个碳原子的酰基，例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或苯甲酰基。

当R₁代表以醚或酯的形式保护的羟基时，它是上述对R'所述的醚或酯残基之一，应该理解，这些残基不必要是相同的。

特别地，本发明的目的是如上所定义的方法，其特征在于，开始时，使用的是其中环A和B代表下式残基的式(II)化合物，



式中R₃如上所定义，3-位酮基是游离形式。

特别地，本发明的目的还是上述定义的方法，其特征在于，开始时，使用的式(II)化合物中，R₁和R₂一起形成另一个键，或R₁和R₂一起形成β位环氧化物，或R₁代表β位羟基，它是游离的或以醚或酯形式保护的，而R₂代表α位氟，R₃代表氢、氟或甲基，并且优选代表氢。

所用的甲基化剂可以是甲基化的铜衍生物，例如，CH₃Cu、(CH₃)₂CuMg、(CH₃)₂CuLi或优选地，在铜基催化剂存在下使用甲基镁的氯化物、溴化物或碘化物。所述催化剂可以是盐如乙酸铜、丙酸铜、氯化铜、氯化亚铜、溴化亚铜、碘化亚铜或氰化亚铜，或者也可以是配合物如乙酰丙酮化铜、甲硫醚溴化铜，或也可以是三正丁基膦氯化亚铜或本领域中技术人员已知的同样类型的任何其它配合物。特别优选乙酸铜和丙酸

铜。

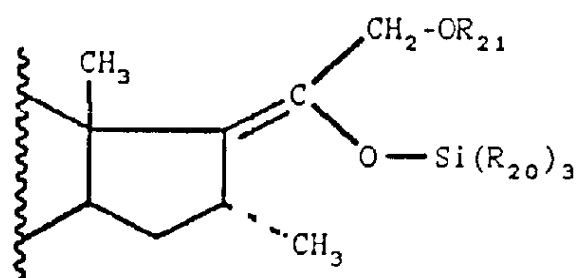
操作在溶剂中进行，所述溶剂优选为醚类如四氢呋喃、二噁烷、叔丁基甲基醚、二甲氧基乙烷。特别优选的是四氢呋喃。

操作有利地是在0 — -30 °C下进行，优选在-20 °C进行。

甲基化的中间体的水解优选通过下法进行，即，将反应溶液倒入磷酸单碱盐(monoalkaline phosphate)例如钠或钾的磷酸单碱盐的水溶液中或在弱酸性pH值的缓冲液、特别是磷酸盐缓冲液中、在氯化铵的水溶液中或更一般地在弱酸性试剂如乙酸、丙酸或丁酸中进行。

烯醇的氧化通过将氧气或最好是空气鼓泡通过水解介质来进行，并且操作是在可与氧化剂相容的铜的还原和配位剂存在下进行，特别是二烷基硫醚、四氢噻吩、亚磷酸三烷基酯、亚磷酸三苯基酯或三苯膦。特别优选的是甲硫醚和四氢噻吩。操作优选在环境温度下进行。

式(I) 化合物的制备方法已在例如申请WO 87/07612 中描述过。该申请的方法由下列步骤组成，即，在铜基催化剂和甲硅烷基化试剂存在下用甲基化试剂对不饱和的16 衍生物进行甲基化，目的在于中间分离下式类型的衍生物，

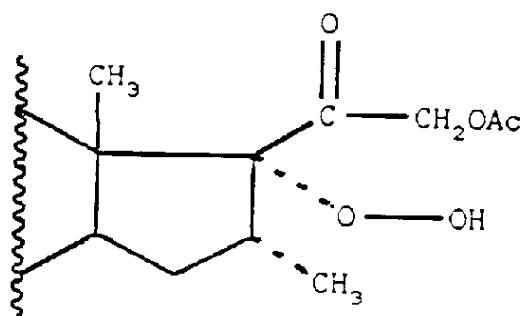


然后用过酸处理以形成17 α , 20-环氧化物，最后用酸或碱水解环氧化物。

本发明的方法不需要分离任何中间体，甲基化反应产生的产物直接在到目前为止从来没设想过并且从工业观点来看特别有用的条件下进行

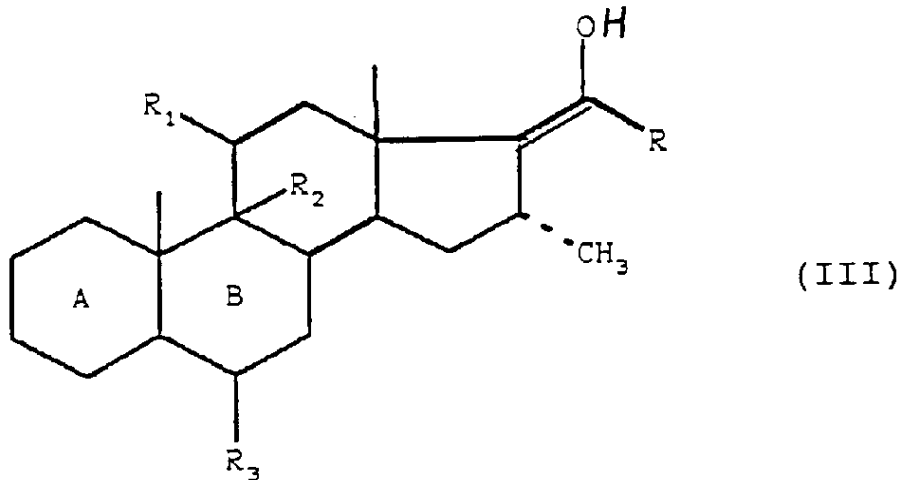
水解并氧化。本发明的实施远比已知方法、特别是上述申请的方法简单。

英国专利2,001,990 也描述了制备式(I) 化合物的方法, 如上所述, 该方法也由下列步骤组成, 即将不饱和的16 衍生物甲基化后, 制备和分离下式的氢过氧化物,

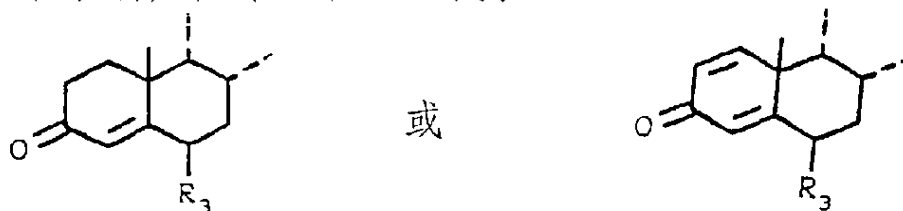


然后在乙酸中用锌或在脂族酮中用碱性碘化物(alkaline iodide) 还原上述产物。应该注意1) 这样一种先分离氢过氧化物然后用还原剂处理氢过氧化物的方法由于操作中的内在危险性而在工业上是不可行的; 2) 与本申请的通过使用可相容的还原剂允许氧化和还原在单一阶段进行的方法相反, 由于所用的试剂之间的不相容性, 上述方法不允许氧化和还原在同阶段进行。换句话说, 本申请的方法基于不同的原理, 这主要与使用的还原(或可氧化的) 配位体有关, 它的存在是必不可少的。

此外, 本发明的目的是作为新的工业化合物、特别是作为新的实施本发明的方法的必需中间体的式(III) 化合物,



式中 A、B、R、R₁、R₂和R₃具有上述定义的意义，特别是这样一些上述式(III) 化合物，其中A 和B 环代表



式中R₃如上定义，3位的酮官能团是游离的，以及那些化合物，其中R₁和R₂一起形成另一个键，或者R₁和R₂一起形成β位环氧化物，或R₁代表β位羟基，可是游离的或醚或酯形式保护的，而R₂代表α位氟原子，以及R₃为氢、氟或甲基。

式(II) 化合物是已知的并描述在例如US专利2,345,711、2,883,400、2,963,496、2,966,504、2,975,197、3,029,233、3,210,341、3,377,343、3,839,369、3,976,638、4,031,080、4,277,409、4,929,395,德国专利2,207,420,荷兰专利6902507或比利时专利539,498、540,478、711,016中，或者可容易地通过本领域技术人员已知的方法从上述专利中描述的化合物开始制备。

已知式(1)的16α-甲基化合物具有抗炎活性，该通式特别地包括地塞米松、它的衍生物(6α-氟)氟地塞米松、(6α-氟9II)对氟米松和可能的前体(Δ^{9,11},9α-OH或9,11-环氧化物)。

下述实施例说明本发明，而不是限制本发明。

实施例1

9β,11β-环氧-16α-甲基-17α-羟基-21-乙酰氧基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮

将0.1g乙酸铜一水合物、3.83g 9β,11β-环氧-21-乙酰氧基-孕-1,4,16(17)-三烯-3,20-二酮和50 ml 四氢呋喃在20℃和惰性气体气氛下混合15分钟，然后将溶液冷却至-20℃，缓慢地加入3.75 ml 3M溴化甲基镁的乙醚溶液。在-20℃搅拌1小时。另外，将40 ml 13.6%磷

酸二氢钾水溶液冷却至大约0 °C，在搅拌下用大约5 分钟向其中加入上述所得混合物。在搅拌时允许烯醇溶液的温度上升，然后在+15 °C在空气存在下加入4 ml 甲硫醚。

在搅拌下使空气鼓泡通过混合物，同时允许温度上升，并冷凝夹带走的甲硫醚。3 小时后加入另外2 ml 甲硫醚，并继续鼓空气泡2 小时。倾析并用乙酸乙酯提取后，用水洗涤有机相，干燥，蒸掉溶剂。残留物在硅胶上用二氯甲烷- 乙醚混合物(7: 3) 洗脱进行层析，得到3.124 g 所期望的结晶产物。

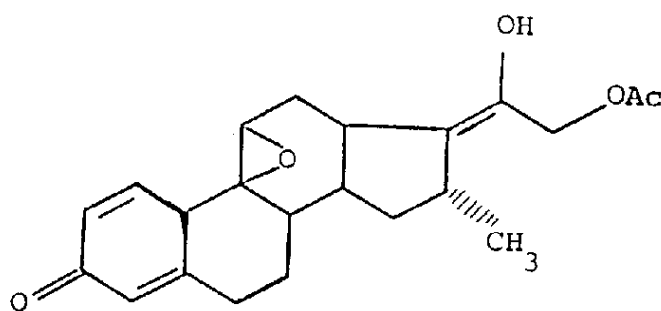
IR 光谱(CHCl_3)

吸收在 3616 cm^{-1} (OH), $1747-1728 \text{ cm}^{-1}$ (C=O),
 $1663-1624-1607 \text{ cm}^{-1}$ (1,4- β -酮)。

NMR 光谱(CDCl_3 , 300 MHz, ppm)

0.88: 16- CH_3 ; 0.93: 18- CH_3 的氢; 1.44: 19- CH_3 的氢; 2.16: OAc 的 CH_3 ; 2.94: 17-OH 的氢; 3.21: 11 位氢; 4.69-5.04: 21 位的2H; 6.14: 4 位氢; 6.20: 2 位氢; 6.62: 1 位氢。

中间体烯醇的分析:



IR 光谱(CHCl_3) (在惰性气氛下)

$3588 +$ 缔合 3430 cm^{-1} (F): OH; 1738 cm^{-1} (肩峰), 1718 cm^{-1} (最大): $\text{C}=\text{O}$; 1663 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$, 1625 cm^{-1} C=C, 1607 cm^{-1} (共轭): Δ_{1-4-3} -酮。

NMR 光谱(CDCl_3 , 400 MHz, ppm)

5.17和5.20(s) 异构体E+Z: OH; 1.01(d)和1.08(d): $\text{CH}_3\text{-CH}$;
1.08(s) 和1.10(s): 18-Me; 1.45 : 19-Me; 2.11 (s)-2.12(s): OAc;
3.15 和3.19: H_{11} ; 4.49(d)和4.67(d): $\text{C-CH}_2\text{O}$; 6.16: H_4 ; 6.20(dd): H_2 ;
6.61 (d), 6.63(d): H_1 。

金属分析:

形成烯醇盐所必需的理论化学计算量的0.1-0.2%镁。

形成烯醇盐所必需的理论化学计算量的1-2%碱金属。

实施例2

9β , 11β - 环氧-16 α - 甲基-17 α - 羟基- 孕-1,4- 二烯-3,
20- 二酮

如在实施例1 中所述的那样进行操作, 开始时使用在10 ml 四氢呋喃中的0.02 g 乙酸铜一水合物和0.469 g 9β , 11β - 环氧孕-1,4,16(17)- 三烯-3,20-二酮, 然后使用0.8 ml 溴化甲基镁(3M, 在乙醚中)、8 ml 13.6% 磷酸二氢钾溶液和1.5 ml 甲硫醚。总共搅拌并鼓空气泡16小时。用乙酸乙酯提取后, 在硅胶上用二氯甲烷- 乙醚混合物(75-25) 洗脱对粗产物进行层析纯化, 得到0.326 g 所期望的结晶产物。

IR光谱(CHCl_3)

吸收在 3610 cm^{-1} (OH), $1706\text{-}1688\text{ cm}^{-1}$ (C=O), $1663\text{-}1625\text{-}1607\text{ cm}^{-1}$ (1,4 3- 酮) 。

NMR 光谱(CDCl_3 , 300 MHz, ppm)

0.88: 16- CH_3 ; 1.01 (s): 18- CH_3 ; 1.44 (s): 19- CH_3 ; 2.24 (s): -CO-CH_3 ; 3.05 (s) -O-H ; 3.21 (s): H_{11} ; 6.15: H_4 ; 6.18 (dd): H_2 ; 6.6 (d): H_1 。

实施例3

16 α -甲基-17 α -羟基-21-乙酰氧基孕-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮

如实施例1中所述的那样进行操作,开始时使用在10 ml 四氢呋喃中的0.02 g 乙酸铜一水合物和0.733 g 21-乙酰氧基孕-1,4,9(11),16(17)-四烯-3,20-二酮,然后0.77 ml 溴化甲基镁(3M,乙醚中),7 ml 13.6%磷酸二氢钾溶液和2.25 ml 甲硫醚。将反应介质在搅拌和鼓空气泡的情况下保持总共18小时,然后用乙酸乙酯提取。产物在硅胶上用二氯甲烷-乙醚混合物(7-3)洗脱进行层析纯化,得到0.16 g 预期的结晶状产物。

IR 光谱(CHCl_3);

吸收在 3610 cm^{-1} (OH), $1747-1728\text{ cm}^{-1}$ (C=O), $1663-1623-1606\text{ cm}^{-1}$ (1,4- β -酮)。

NMR 光谱(CDCl_3 , 300 MHz, ppm):

0.75: 13- CH_3 ; 0.94: 16- CH_3 ; 1.40: 10- CH_3 ; 2.17: OAc 的 CH_3 ; 4.82 和 4.99: 21 位的 2H; 5.54: 11 位的 H; 6.05: 4 位的 H; 6.28; 2 位的 H; 7.19: 1 位的 H。

实施例4

9 α -氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -羟基-21-乙酰氧基孕-1,4-二烯-3,20-二酮

如实施例1中所述的那样进行操作,开始时使用在10 ml 四氢呋喃中的0.02 g 乙酸铜一水合物和0.805 g 9 α -氟-11 β -羟基-21-乙酰氧基孕-1,4,16(17)-三烯-3,20-二酮,然后1.5 ml 溴化甲基镁(3M,乙醚中),8 ml 13.6%磷酸二氢钾溶液和1.6 ml 甲硫醚。将反应介质在搅拌和鼓空气泡的情况下保持总共18小时,然后用乙酸乙酯提取。产物在硅胶上用二氯甲烷-乙醚混合物(7-3)洗脱进行层析纯化,得到0.276 g

预期的结晶状产物。

IR光谱(CHCl_3):

吸收在 $3450-3360\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1740 cm^{-1} (C=O/乙酸酯), 1720 cm^{-1} (非共轭C=O), 1660 cm^{-1} (共轭C=O)。

NMR 光谱(CDCl_3 , 300 MHz, ppm):

0.93 (d): 16- CH_3 ; 1.07: 13- CH_3 ; 1.57: 10- CH_3 ; 2.17: OAc 的 CH_3 ;
3.39: 17 α -OH 和11 β -OH; 4.38: 11 α -H; 4.92: 21位的2H; 6.11: 4位的H; 6.33: 2位的H; 7.25: 1位的H。

实施例5

9 α -氟-11 β , 21-二乙酰氧基-16 α -甲基-17 α -羟基孕-1, 4-二烯-3, 20-二酮

如实施例1中所述的那样进行操作, 开始时使用在10 ml 四氢呋喃中的0.02 g 乙酸铜一水合物和0.889 g 9 α -氟-11 β , 21-二乙酰氧基孕-1, 4, 16(17)-三烯-3, 20-二酮, 然后0.78 ml 溴化甲基镁(3M, 乙醚中), 8 ml 13.6%磷酸二氢钾溶液和1.6 ml 甲硫醚。将反应介质在搅拌和鼓空气泡的情况下保持18小时, 然后用乙酸乙酯提取。产物在硅胶上用二氯甲烷-乙醚混合物(75-25) 洗脱进行层析纯化, 得到0.634 g 预期的结晶状产物。

IR光谱(CHCl_3):

吸收在 3615 cm^{-1} (OH), 1746 cm^{-1} (-OAc), 1730 cm^{-1} (非共轭C=O), $1668-1631$ 和 1610 cm^{-1} : 1, 4- β -酮。

NMR 光谱(CDCl_3 , 300 MHz, ppm):

0.93(d): 16位 CH_3 和0.93(s): 13位 CH_3 ; 1.58: 10位 CH_3 ; 2.13-2.15: Ac的 CH_3 ; 2.74: 17 α -OH; 4.71-4.99: 21位的2H; 5.42: 11 α 位的H; 6.11: 4位的H; 6.33: 2位的H; 6.82: 1位的H。

实施例6

9 β , 11 β - 环氧-16 α - 甲基-17 α - 羟基-21-乙酰氧基孕-1,4-二烯-3,20-二酮

如实施例1 中所述的那样进行操作, 开始时使用在10 ml 四氢呋喃中的0.766 g 9,11- 环氧衍生物和0.02 g 乙酸铜一水合物、 0.8 ml 3M 溴化甲基镁的乙醚溶液和8 ml 磷酸盐缓冲溶液(就1.2 mol 苏打用 1 mol H_3PO_4)。

在0 $^{\circ}C$ 、搅拌和惰性气氛下5 分钟后, 使温度升至+18 $^{\circ}C$, 继续搅拌和鼓空气泡30分钟, 并加入1.2 ml 四氢噻吩。将反应介质在搅拌和鼓空气泡的条件下保持4 小时, 加入另外0.4 ml 四氢噻吩, 继续搅拌和鼓空气泡。倾析并用乙酸乙酯提取后, 有机相用水洗涤, 干燥, 蒸掉溶剂。粗产物在硅胶上用二氯甲烷- 乙醚混合物(7-3) 洗脱进行层析纯化。得到0.6075 g 所希望的产物, 该产物与实施例1 所得的产物相同。