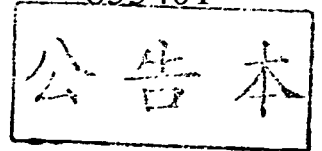


(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

855401

發明專利說明書



(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97123350

C07J 5/00

(2001.01.01)

※申請日期：97年06月23日

※IPC分類：A61K 31/573 (2006.01.01)

一、發明名稱：

(中) 合成17-乙酰氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮之工業方法及該方法之關鍵中間物

(英) Industrial method for the synthesis of 17-acetoxy-11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione and the key intermediates of the process

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 羅特格登公司
(英) RICHTER GEDEON NYRT.
代表人：(中) 1.索爾特 梭巴斯利 2.伊斯塔凡 格蘭尼爾
(英) 1.SZOMBATHELYI, ZSOLT 2.GREINER, ISTVAN
地址：(中) 匈牙利布達佩斯吉歐羅伊路19-21號
(英) Gyomroi ut 19-21., H-1103 Budapest, Hungary
國籍：(中英) 匈牙利 HUNGARY

三、發明人：(共 12 人)

1. 姓名：(中) 安托 安琳怡
(英) ARANYI, ANTAL
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY

2. 姓名：(中) 蓋博 巴羅夫
(英) BALOGH, GABOR
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY

3. 姓名：(中) 喬瑟夫 巴地
(英) BODI, JOZSEF
國籍：(中) 匈牙利

(英) HUNGARY

4. 姓名：(中) 若天 哈法斯
(英) HORVATH, ZOLTAN
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
5. 姓名：(中) 拉斯羅 特迪
(英) TERDY, LASZLO
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
6. 姓名：(中) 若天 吐巴
(英) TUBA, ZOLTAN
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
7. 姓名：(中) 珍諾斯 卡索吉
(英) CSORGEI, JANOS
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
8. 姓名：(中) 桑朵 瑪合
(英) MAHO, SANDOR
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
9. 姓名：(中) 卡沙巴 莫納
(英) MOLNAR, CSABA
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
10. 姓名：(中) 卡沙巴 桑塔
(英) SANTA, CSABA
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
11. 姓名：(中) 珍諾斯 薩烈斯
(英) SZELES, JANOS
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY
12. 姓名：(中) 喬治 維斯基
(英) VISKY, GYORGY
國籍：(中) 匈牙利
(英) HUNGARY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

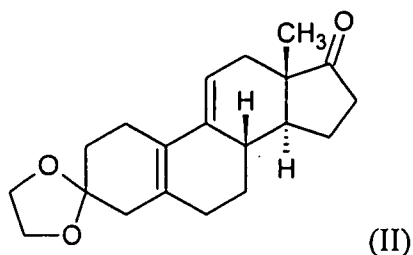
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 匈牙利 ; 2007/06/27 ; P0700439 有主張優先權

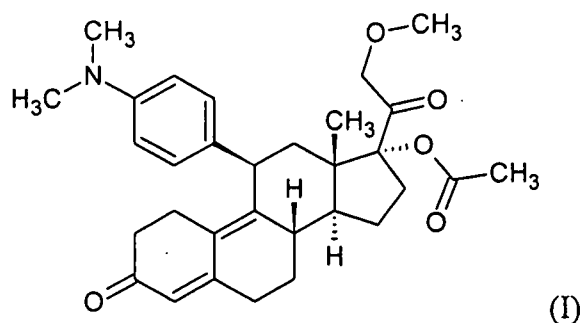
五、中文發明摘要

發明之名稱：合成 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮之工業方法及該方法之關鍵中間物

本發明係關於由式 (II) 之 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮



合成式 (I) 之已知 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮 (又稱 CDB-4124) 的方法



化合物 CDB-4124 係屬抗激素的族群。

根據本發明之方法係如下：

i) 用過氧化氫，在式 (II) 所示 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮之位置 5(10) 的雙鍵上形成過氧化物；

ii) 將反應原位所形成的氰化氫添加至所得到之式 (III) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5 α -雌-9(11)-烯-17-酮的位置 17 上；

iii) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (IV) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17 α -羥基-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈之位置 17 上的羥基矽烷化；

iv) 令所得到之式 (V) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17-[三甲基-矽烷基-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈在 CuCl 存在下，與溴化 4-(二甲胺基)-苯基鎂格林納試劑 (Grignard reagent) 反應 (圖柴反應 (Teutsch reaction)) ；

v) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (VI) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5-羥基-17 α -[三甲基矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈之位置 5 上的羥基矽烷化；

vi) 令所得到之式 (VII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈與氫化二異丁基鋁反應，並且在將酸添加至反應混合物之後，

vii) 使用反應原位所形成的甲氧基-甲基格林納試劑，在將三甲基矽烷基保護基水解的同時，將所得到之式 (VIII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲氧基-甲基化；

viii) 在二甲亞砷及強的有機酸存在下，用二環己基碳化二亞胺，將所得到之式 (IX) 所示 17,20 ζ -二羥基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮之位置 20 上的羥基氧化 (斯文氧化 (Swern oxidation))，且在特定情況下，於藉由層析法純化之後，

ix) 在過氧酸存在下，用乙酸酐，將所得到之式 (X) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮之位置 17 上的羥基乙醯化，且在特定情況下，利用層析法，將所得到的式 (I) 所示 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮純化。

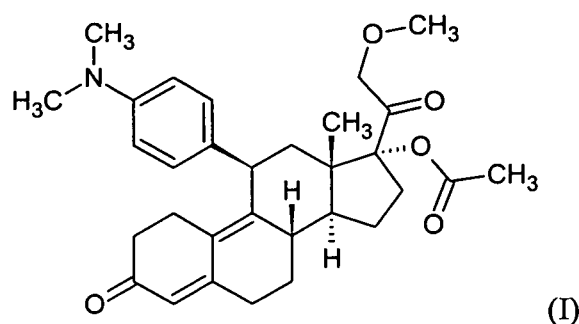
本發明亦關於式 (VII) 及 (VIII) 所示的新穎中間物。

六、英文發明摘要

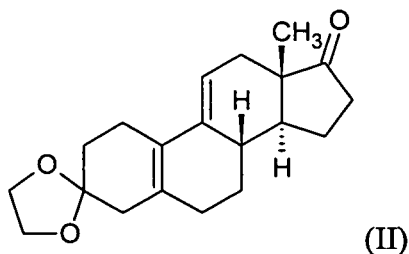
發明之名稱：

Industrial method for the synthesis of 17-acetoxy-11-β-[4-(dimethylamino)-phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione and the key intermediates of the process

The present invention relates to a process for the synthesis of the known 17-acetoxy-11-β-[4-(dimethylamino)-phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione (further on CDB-4124) of formula (I)



from 3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-one of formula (II).



Compound CDB-4124 belongs to the group of anti-hormones.

The process according to the invention is the following:

- i) formation of an epoxide on the double bond in position 5(10) of 3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-oestr-5(10),9(11)-dien-17-one of formula (II) with hydrogen peroxide;
- ii) addition of hydrogen cyanide formed in situ on position 17 of the obtained 5,10α-epoxy-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-5α-oestr-9(11)-en-17-one of formula (III)

iii) silylation of the hydroxyl group in position 17 of the formed 5,10 α -epoxy-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-17 α -hydroxy-5 α -oestr-9(11)-en-17 β -carbonitrile of formula (IV) with trimethyl chlorosilane;

iv) reacting the obtained 5,10 α -epoxy-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-17-[trimethyl-silyl-oxy]-5 α -oestr-9(11)-en-17 β -carbonitrile of formula (V) with 4-(dimethylamino)-phenyl magnesium bromide Grignard reagent in the presence of CuCl (Teutsch reaction);

v) silylation of the hydroxyl group in position 5 of the formed 11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-5-hydroxy-17 α -[trimethylsilyl-(oxy)]-5 α -oestr-9-en-17 β -carbonitrile of formula (VI) with trimethyl chlorosilane;

vi) reacting the obtained 11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-5,17 α -bis-[trimethyl-silyl-(oxy)]-5 α -oestr-9-en-17 β -carbonitrile of formula (VII) with diisobutyl aluminum hydride and after addition of acid to the reaction mixture

vii) methoxy-methylation of the obtained 11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-3,3-[1,2-ethandiyl-bis(oxy)]-5,17 α -bis-[trimethyl-silyl-(oxy)]-5 α -oestr-9-en-17 β -carbaldehyde of formula (VIII) with methoxy-methyl Grignard reagent formed in situ, while hydrolyzing the trimethylsilyl protective groups;

viii) oxidation of the hydroxyl group in position 20 of the obtained 17,20 ξ -dihydroxy-11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3-one of formula (IX) with dicyclohexyl carbodiimide in the presence of dimethyl sulfoxide and a strong organic acid (Swern oxidation), and in given case after purification by chromatography

ix) acetylation of the hydroxyl group in position 17 of the obtained 11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-17-hydroxy-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione of formula (X) with acetic anhydride in the presence of perchloric acid, and in given case the obtained 17-acetoxy-11 β -[4-(dimethylamino)-phenyl]-21-methoxy-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dione of formula (I) is purified by chromatography.

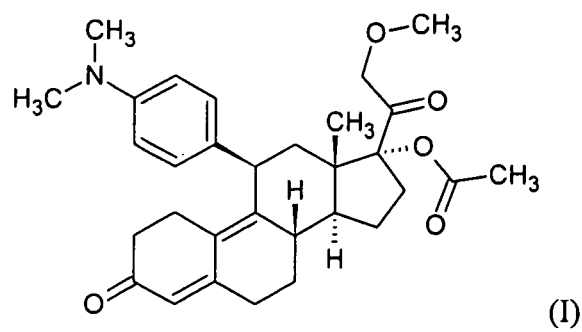
The invention also relates to the new intermediates of formula (VII) and (VIII).

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

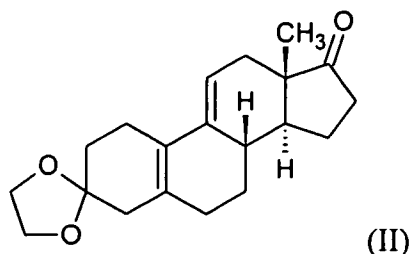
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



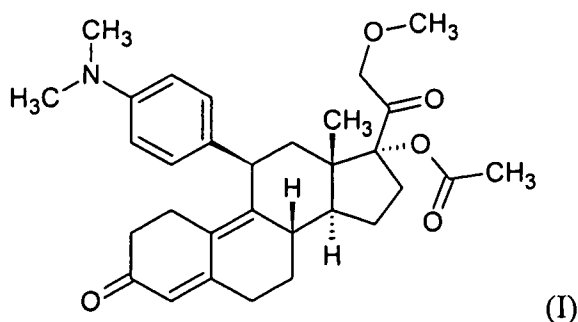
九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於由式 (II) 之 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮(又稱酮基-縮酮)



合成式 (I) 之已知 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮(又稱 CDB-4124) 的方法



【先前技術】

化合物 CDB-4124 屬於抗激素的族群。抗激素可藉由抑制激素(例如, 雄性及雌性激素或腎上腺所產生的激素)結合至標的器官的結合位置上, 使生物體內的激素失去活性, 因此, 彼等由激素所誘發的功能會因抗激素的投入而遭阻斷。

可抑制孕酮之合成或是其與受體之結合的化合物有可

能用於避孕以及孕酮有參與其中的彼等病理狀況。

理想的抗孕酮化合物：

- 具有專一性（其僅結合至應被阻斷的受體），
- 其對於受體具有高親和性且其解離緩慢，
- 其不具有其他生物或藥理作用。

第一個用於臨床上的抗黃體素（anti-progestin）發表於 1981[EP 57115]，其名為美服培酮（mifepriston）。自那時開始，有數個類似物被合成出來且化合物的結構活性關係已經過檢視，尤其是選擇性，主要係抗助孕素與抗糖皮質激素活性的比例。目前並沒有任何已知的抗助孕酮化合物完全符合選擇性的要求。

基於截自目前所進行的臨床試驗，可根據本發明之方法來合成的化合物 CDB-4124 乃相當有希望的化合物，因而加速了其工業規模的經濟合成。

文獻上，有數種供實驗室合成式（I）之 CDB-4124 的方法，彼等之間的差異在於起始物或反應步驟的順序。不同官能基的合成係以類似的方法來進行的。此等合成方法的特徵在於：彼等通常並未考慮到隨著方法規模擴大之安全性條件，尤其係溶劑（反應介質）的可燃性，此等溶劑可能有害健康且某些藥劑有可能是昂貴的。

第一個合成法的目的係在於由化合物合成出足以進行藥理試驗的量。有需要進一步的發展，以提供化合物可用於治療用途的純度要求。經濟合成法之工業規模的實現通常係原始方法的改良或其可為一改良的合成法。

102年5月13日修(東)正替換頁

化合物 CDB-4124 的第一個合成法係記載於專利 WO 97/41145，其標的係 11 β -及 21-經取代之 19-去甲孕酮衍生物及其類似物的合成。此等化合物具有顯著的抗黃體素活性。流程 3 例示了化合物 CDB-4124 的合成。

該合成法的起始物係 17 α -[(溴基 - 甲基) - 二甲基 - 矽烷基 - 氧基] - 3,3-[1,2-乙二基 - 雙 - (氧基)] - 5 (10) , 9 (11) - 二烯 - 17 β -甲腈，其可藉由用 (溴基 - 甲基) - 二甲基 - 矽烷基氫，將市售之 3,3-[1,2-乙二基 - 雙 - (氧基)] - 17 α -羥基 - 雌 - 5 (10) , 9 (11) - 二烯 - 17 β -甲腈 (Davos Chemical Inc. New Jersey) 之位置 17 上的羥基矽烷化，以 69.5% 的產率得到。純化係藉由快速層析法來進行的。

起始物係於 -78 $^{\circ}$ C 下、在四氫呋喃中與二異丙胺鋰反應，且產物的單離係以乙酸乙酯所進行的萃取以及使用乙醚所進行的純化，來執行的。以 60.4% 產率獲得之 21-溴基化合物係與乙酸鉀 (99%) 反應，然後，經碳酸氫鉀的水解，而得到 21-羥基衍生物，產率 57.6%。

爲了保護位置 3 及 20 上的酮基，採用了雙縮醛的形成 (產率 62.5%) 。

該合成法的關鍵步驟，即 17 α , 21-二羥基衍生物 (其在位置 3 及 20 上被保護起來) 的 21-單甲基化，係於 (四氟基 - 硼酸) 三甲基氧鎂鹽及「質子海綿 (proton sponge) 」 [1,8-雙 - (二甲胺基) 萘] 之 1 : 1 混合物中進行的。所得到的產物 - 3,3,20,20-雙 [1,2-乙二基 - 雙 (氧基)] - 17-羥基 - 21-甲氧基 - 19-去甲孕 - 5 (10) , 9 (11) - 二烯係自二

102年5月3日修(更)正替換頁

氯甲烷單離出來 (產率 79%) 且用於下一個步驟。

所得到之粗製 21-甲氧基衍生物之位置 5 (10) 之雙鍵上的環氧化物形成係在六氟丙酮三水合物存在下，使用過氧化氫來進行的。根據 NMR 光譜，所得到之產物含有四類型的環氧化物。(主要的產物係 $5\alpha, 10\alpha$ -環氧化物，66%)。

所得到之環氧化物的粗製混合物可用於銅 (I) 離子所催化的格林納反應中。在自乙醚溶液單離出來後，可藉由快速管柱層析，對產物進行純化。 11β -[4-(二甲胺基)-苯基]衍生物之二縮醛保護基的水解係使用三氟乙酸-水的 3:1 混合物 (於四氫呋喃中) 來進行的。在以二氯甲烷進行萃取，濃縮以及以水處理油狀殘留物之後，可以 96.3% 的產率得到產物。

該合成法之最終步驟係位置 17 上之羥基的乙醯化，其係於二氯甲烷中、對甲苯磺酸觸媒存在下，在 0°C 下，採用三氟乙酸酐與乙酸的混合物來進行的。在反應完成後，用水稀釋混合物，用氫氧化銨溶液予以中和，用二氯甲烷進行萃取並且用鹽水予以清洗。將合併的有機層濃縮並且利用快速管柱層析法，將殘留物純化，而得到化合物 CDB-4124，產率 75.8%。

記載於前述專利中之合成法的起始物係 17α -[(溴基-甲基)-二甲基-矽烷基-氧基]-3,3-[1,2-乙二基-雙-(氧基)]-5(10),9(11)-二烯- 17β -甲腈，其係藉由將氫離子添加至酮基-縮醛並且接著將羥基矽烷化，而合成得的

102年5月13日修(更)正替換頁

。於 -78°C 下，用二異丙胺鋰將該 17-矽烷基-氧基-溴基化合物轉換為 21-溴基衍生物。經由非直接的方式，透過數個步驟—21-溴基化合物，21-乙醯氧基衍生物—經由 21-羥基化合物—採用 6 當量（相對於起始物）之（四氟-硼酸）三甲基氧鎰鹽連同「質子海綿」（SNAP 反應），將甲氧基導入位置 21。此方法既冗長且昂貴，過量「質子海綿」的去除係困難的，在許多情況下，需進行產物的多重純化。根據 NMR 光譜，在位置 5（10）之雙鍵上的環氧化物形成會導致產生四類型的環氧化物，其中僅有 66%係所要的 $5\alpha, 10\alpha$ -環氧化物。遑論粗製產物含有約 34%非所要之產物（ β -環氧化物）的事實，將該產物用於格林納反應。用於格林納反應的 4-溴基-二甲基苯胺係五倍過量的，此乃有利於單甲基衍生物的形成以及試劑的二聚化，因此產物的一般處理程序以及單離係困難的，產物的單離產率較低。由策略觀點來看，在反應順序的第七個步驟所進行的環氧化（導致產生粗製的混合物）係不經濟的。快速層析係用於 11-步驟合成法中的 4 個步驟內。在中間物的單離及純化過程中，在多個情況下使用了乙醚，其在工業規模生產時係具有危險性的。由於純化的步驟，使得最終產物的產率減少，因此該合成法的總產率僅有 3.22%。

專利 WO 01/47945 之流程 1 及 2 進一步顯示了化合物 CDB-4124 之合成的二種反應順序。

該二合成法之起始物皆為 3,3-[1,2-乙二基-雙（氧基）]-17 α -羥基-雌-5（10）,9（11）-二烯-17 β -甲腈，其

根據前文所述的方法進行矽烷化，但是 21-鹵素衍生物（氨基及溴基）亦係於相同的反應混合物中合成得的。接下來的步驟，溴原子取代乙醯氧基的取代反應及水解，係與已知方法者相同的。流程 1 所示之進一步合成步驟係與記載於前述專利者相同。

根據流程 2，該 21-羥基衍生物的 3-單縮醛衍生物係如下合成得的：藉由使用四氫合鋁酸鋰（lithium tetrahydrido aluminate）的還原反應，進行將 21-甲氧基官能及酮基導入位置 20（暫時保護）的 SNAP 反應。環氧化物的形成係於所得到之 20-羥基衍生物的位置 5（10）上進行的。環氧化物環的打開以及酮基的去除係與前文所記載的方法相同。使用碘基-氧基-苄酸，將位置 20 上的羥基再氧化。最終步驟，所要之 17-乙醯氧基產物的合成，係根據流程 1 所記載的方法進行的。此合成法係以 12 步驟來完成的，總產率 3.89%。

雖然將該合成法之最初二個步驟合併不失為好的解決方法，但是，例如，在反應順序之較後階段的環氧化物衍生物形成反應（其由於純化的步驟，會造成產率的減少），並非新式的且係昂貴的。其他不利的解決方法係：將快速層析法用於中間物及最終產物的純化。在多種情況下，產物的單離係藉由使用乙醚的處理來進行的，而乙醚係無法使用於大規模的合成。如前文所述地，甲氧基的導入係以數個步驟來進行的。SNAP 反應所使用之「質子海綿」的去除僅能藉由重複的純化來完成。使用四氫合鋁酸鋰的

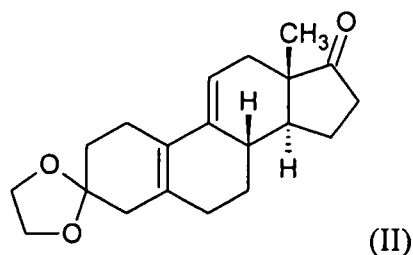
還原反應（其係用於暫時保護位置 20 的酮基官能）在工業規模上，係特別危險的。藉由使用碘基-氧基-苄酸的氧化反應對位置 20 上之酮基進行再生的反應係昂貴的，因此，不適用於工業上的實現。

根據前文所提到的事實，可知未有任何已知的方法適用於採用簡單的反應條件，來實現 CDB-4124 之工業規模的合成。本發明之目標係竭力完成一方法，其易於擴大規模，其工業上的實現係安全、經濟的，且活性成份的純度符合藥典的要求。

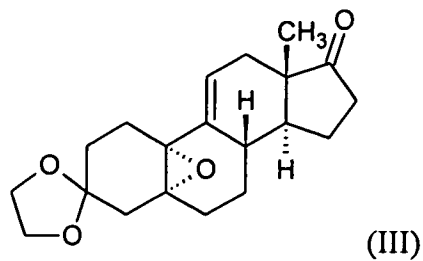
【發明內容】

令人驚訝地，吾人發現到下列的方法符合前述要求：

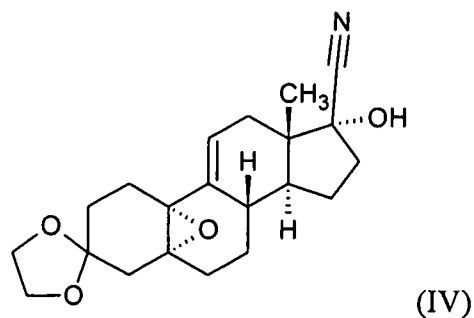
i) 使用過氧化氫，於式 (II) 所示 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮之位置 5(10) 的雙鍵上形成環氧化物



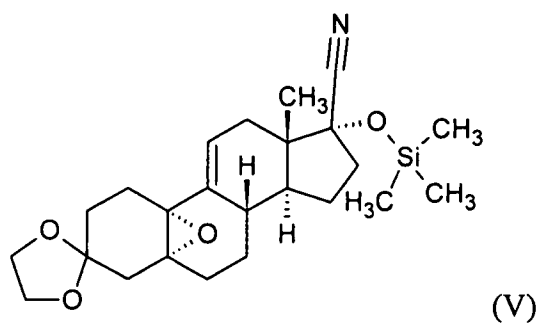
ii) 將反應原位所形成的氰化氫添加至所得到之式 (III) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5 α -雌-9(11)-烯-17-酮的位置 17 上



iii) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (IV) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基雙(氧基)]-17 α -羥基-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈之位置 17 上的羥基矽烷化

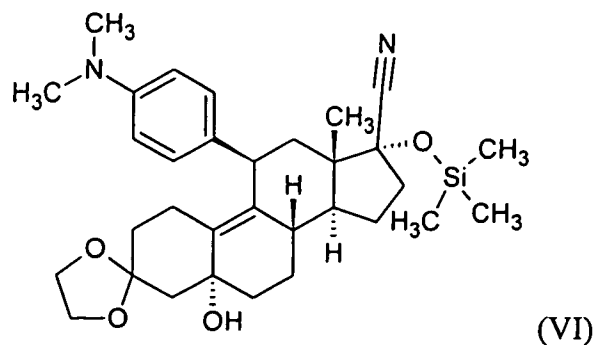


iv) 令所得到之式 (V) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17-[三甲基-矽烷基-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈在 CuCl 存在下，與溴化 4-(二甲胺基)-苯基鎂格林納試劑 (Grignard reagent) 反應 (圖柴反應 (Teutsch reaction))

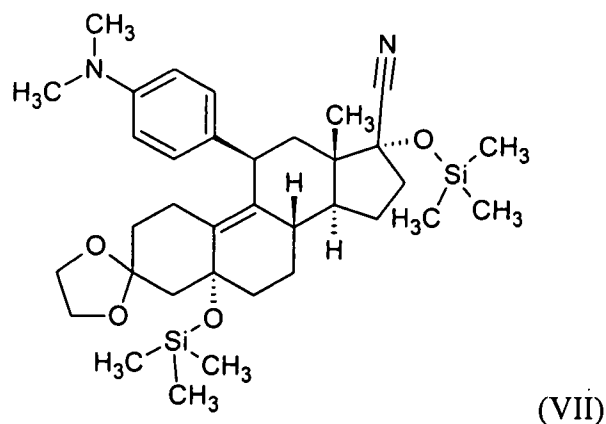


v) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (VI) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-

5-羥基-17 α -[三甲基矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -
甲腈之位置 5 上的羥基矽烷化

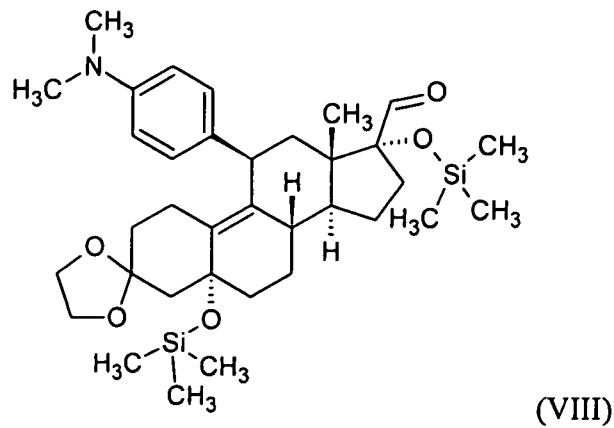


vi) 令所得到之式 (VII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-
苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三
甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈與氫化二異
丁基鋁反應，

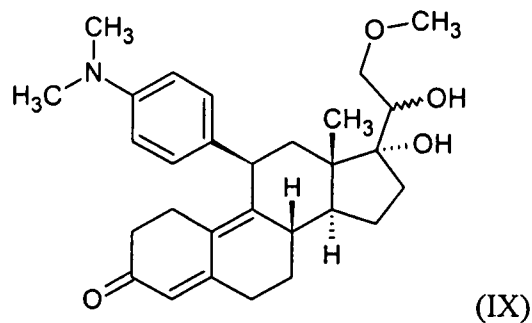


並且在將酸添加至反應混合物之後，

vii) 使用反應原位所形成的甲氧基-甲基格林納試劑
，在將三甲基矽烷基保護基水解的同時，將所得到之式 (VIII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-
苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -
雌-9-烯-17 β -甲腈甲氧基-甲基化

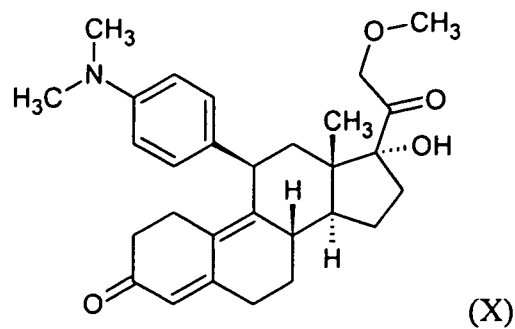


viii) 在二甲亞碲及強的有機酸存在下，用二環己基碳化二亞胺，將所得到之式 (IX) 所示 17,20 ζ -二羥基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮之位置 20 上的羥基氧化 (斯文氧化反應 (Swern oxidation))



且在特定情況下，於藉由層析法純化之後，

ix) 在過氧酸存在下，用乙酸酐，將所得到之式 (X) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮之位置 17 上的羥基乙醯化



且在特定情況下，利用層析法，將所得到的式 (I) 所示 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮純化。

式 (II) 所示的酮基-縮醛宜在無水二氯甲烷中，於吡啶及六氯丙酮存在下、0-1 $^{\circ}$ C 下，與 50% 過氧化氫反應 20-24 小時。在反應完成後，用二氯甲烷稀釋該混合物，將過量的過氧化氫分解掉，分離出有機層，用二氯甲烷萃取水相二次，用水清洗合併的有機層，予以乾燥及濃縮。用乙酸乙酯-異丙醚的 1:3 混合物處理油狀殘留物。

所得到之式 (III) 所示酮基-縮醛-環氧化物 (其純度為 98.8% 且根據 HPLC，含有 95.3% 5 α ,10 α -環氧化物) 無需進一步純化，即用於步驟 ii)。

步驟 ii) 宜藉由下列方式來進行。將式 (III) 之酮基-縮醛-環氧化物懸浮於甲醇中，於 20-25 $^{\circ}$ C 下，添加粉狀的氰化鉀，然後在小心地添加乙酸之後，將反應混合物溫熱至 50-55 $^{\circ}$ C。於 1 小時期間，將反應混合物冷卻至 20-25 $^{\circ}$ C，然後，在此溫度下，予以攪拌 5 小時。在反應完成後，用水稀釋該混合物，予以攪拌 1 小時並且過濾出沉澱之晶狀的式 (IV) 所示環氧基-甲脞。該產物無需進一步

純化，即可用於步驟 iii)。

在步驟 iii) 中，宜在激烈攪拌的條件下，將式 (IV) 之環氧基-甲腈溶解於二氯甲烷中，然後，在乾燥後，檢驗水含量。將咪唑添加至該無水溶液中並且在 1 小時期間，20-25°C 下，添加三甲基氨基矽烷。在反應完成後，用二氯甲烷稀釋該溶液，並且藉由添加水，來分解過量的三甲基氨基矽烷。分離出有機層，用水予以清洗，予以乾燥及濃縮。令殘留物自甲醇結晶析出，進行過濾及乾燥。如是所得到之式 (V) 所示 TMSO-甲腈 (73.3%) 無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

步驟 iv) 中所形成之式 (V) 所示 TMSO-甲腈宜以下列方式進行反應。首先，將鎂及 1,2-二溴基-乙烷添加至無水四氫呋喃中。反應混合物的溫度開始上升，顯示活化的成效。然後，將 4-溴基-二甲基-苯胺及少量之 1,2-二溴基-乙烷於無水四氫呋喃及甲苯所形成的溶液，添加至含有鎂 (格林納試劑) 之已攪拌過的反應混合物中。該反應混合物的回流顯示活化的成效。然後，將 CuCl 添加至該格林納試劑溶液中並且在攪拌了 5 分鐘後，將該混合物冷卻至 8-13°C。在將溫度維持在 10-15°C 之間的情況下，添加 TMSO-甲腈於二氯甲烷所形成的溶液。在反應完成後，將該混合物添加至含有鹼金屬焦亞硫酸鹽之已攪拌且冷卻過的 10% 氯化銨溶液中。將該溫熱的溶液冷卻至室溫，用二氯甲烷予以稀釋，分離出有機層並且用二氯甲烷萃取水相。用水清洗合併的有機層，用矽膠予以處理，令其經無

水硫酸鈉乾燥，進行過濾並且於真空中濃縮。令殘留物自甲醇結晶析出。單離出晶狀的產物並且予以乾燥。所得到之式 (VI) 所示 A-TMSO-甲腈 (80.79%) 無需純化，即可用於下一個步驟。

步驟 v) 宜藉由下列方式來進行。於 20-25°C 下，將所得到之式 (VI) 所示 A-TMSO-甲腈溶解於二氯甲烷中，然後，在添加咪唑之後，用三甲基氨基矽烷，將位置 5 上的羥基矽烷化。反應時間係約 2 小時，然後，用二氯甲烷及水稀釋該混合物，分離出有機層，用水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，予以過濾及濃縮。用甲醇處理殘留物，過濾出所得到的晶狀之式 (VII) 所示 A-雙-TMSO-甲腈 (89.09%)，並且予以乾燥。其無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

於步驟 vi) 中，係將所得到的式 (VII) 所示 A-雙-TMSO-甲腈溶解於甲基第三丁基醚與四氫呋喃的混合物中，予以冷卻至 -15 至 -20°C，並且在維持於該溫度的條件下，在約 30 分鐘期間內，添加 1M DIBAL-H (氫化二異丁基鋰) 於環己烷的溶液，然後，在該溫度下，將該反應混合物另外攪拌 1 小時。在反應完成後，於 -5 至 -10°C 下，添加水與乙酸的 2:1 混合物，然後，將該混合物攪拌 20 分鐘。分離出有機層，用水、0.3M 碳酸氫鈉溶液以及水予以清洗。在未乾燥的條件下，於 40-45°C 下，將有機層濃縮，將殘留物溶於甲醇中並且予以濃縮至一特定體積 (參見實施例)。將晶狀的懸浮液冷卻至 5-10°C，在靜置後予

以過濾，用 0 至 -5°C 的甲醇予以清洗，並且予以乾燥。所得到之式 (VIII) 所示 A-雙-TMSO-甲醛 (83.6%) 無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

以鏈的延長，將步驟 vii) 所得到的式 (VIII) 所示 A-雙-TMSO-甲醛轉換為 21-甲氧基衍生物。此轉換係依下列方式進行的。如前所述地，於無水四氫呋喃中，用 1,2-二溴基-乙烷將鎂條活化，然後，添加氯化汞 (II)，而形成汞齊。用甲苯稀釋該混合物，然後如實施例 7、8 及 9 所述地，對汞齊的活性進行檢驗。在檢驗了反應物的活性之後，添加甲氧基-甲基氫於甲苯內的溶液。與此平行進行地，將 A-雙-TMSO-甲醛溶解於甲苯中並且在 30 分鐘期間，於 0-5°C 下，將此溶液添加至前述汞齊溶液中。在反應完成後，將該混合物添加至硫酸氫鉀的 1M 水溶液中，同時將溫度保持在 30°C 以下。在攪拌了 2 小時之後，分離出各層，將水相添加至 1M 碳酸氫鈉水溶液及二氯甲烷的混合物中，並且予以攪拌 10-15 分鐘。分離出有機層，用二氯甲烷萃取水相，將合併的有機層乾燥，用炭予以處理，進行過濾及濃縮。所得到的殘留物係式 (IX) 所示的固態二醇 (84.1%)，其無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

根據本發明之步驟 viii)，令所得到之式 (IX) 所示二醇進行反應。其宜溶解於無水甲苯中並且在氮氣氛中，於 20-25°C 下，添加二甲砒、吡啶及三氟乙酸。然後，將二環己基碳化二亞胺於甲苯所形成的溶液添加至該混合物

中（斯文氧化反應）。在 40°C 下，將反應混合物攪拌 2 小時，然後予以冷卻至 20-25°C 並且添加 1M 的硫酸氫鉀水溶液。在攪拌了 30 分鐘後，將沉澱析出的晶狀化合物過濾出來並且用 1M 的硫酸氫鉀水溶液予以清洗。將濾液的二相分離，將水相添加至 1M 氫氧化鈉溶液中，過濾出沉澱的粗製展物，用水予以清洗並且予以乾燥。所得到的式 (X) 酮 (79.5%) 無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

式 (I) 之純 CDB-4124 (其符合治療應用的純度要求) 的合成包含二個 HPLC 純化步驟。第一個係式 (X) 之酮的純化。純化之式 (X) 酮的乙醯化會導致產生粗製的 CDB-4124，利用 HPLC 將後者純化，可產生純度 99% 的活性成分。

不論係在實驗室或工業方法上，式 (X) 之酮及粗製 CDB-4124 的層析皆宜使用矽膠作為床以及採用環己烷-甲基第三丁基醚-丙酮之 53 : 35 : 12 混合物作為洗提劑來進行。亦可使用正乙烷及正庚烷來取代環己烷。洗提劑內的溶劑成分比例可在既定的範圍內變動 (環己烷、正己烷、正庚烷 : 40-60% ; 甲基-第三丁基醚 : 25-45% ; 丙酮 : 10-20%) 。

在步驟 viii) 的最後，式 (X) 之酮宜依下列方式來純化：以濕式法 (slurry packing method)，將矽膠吸附劑 (ZEOPREP C-GEL C-490L, ZEOCHEM 製造；粒徑 15-35 μ m；床長約 60 cm) 填充至 HPLC 管柱，並且以洗提

劑（環己烷：甲基第三丁基醚：丙酮的 53：35：12 混合物）來平衡管柱。將粗製的式（X）所示酮溶於丙酮與甲基第三丁基醚的混合物並且將環己烷添加至該溶液中。將如此所得到的溶液過濾並且將其注射入管柱中。使用 UV 偵測。分離出第一個級份並且收集含有純化合物的級份，對其進行濃縮。根據另一個方法，在將級份濃縮後，自殘留物濾除二氯甲烷並且將產物溶於二氯甲烷中。在該二情況下，雜質的量皆小於 4%。該二氯甲烷溶液可直接用於下一個步驟。

由式（X）之純化酮來合成式（I）之 CDB-4124 的方法係根據本發明之步驟 ix），採用乙酸酐，在過氨酸存在下進行的：在將溫度維持在 -15°C 以下的速率，將 70% 過氨酸添加至已攪拌且已冷卻（ -20 至 -25°C ）的乙酸酐。然後，添加純化之式（X）所示 11β -[4-（二甲胺基）-苯基]]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮。在反應完成後，用二氯甲烷稀釋該混合物，予以冷卻至 -10°C 並且添加水，以分解乙酸酐。藉由添加氫氧化銨溶液，將混合物的 pH 調整至 7-8。然後，分離出水相，用二氯甲烷進行萃取，用水清洗合併的有機層，予以乾燥及濃縮。根據前文所述的方法，利用 HPLC 來純化所得到的粗製最終產物，式（I）之 CDB-4124。

與已知的方法相較之下，本發明方法的優點概述如下：

a) 本發明之合成法的起始物 [式（II）之酮基-縮醛]

可輕易地藉由已知的方法，由雌-4-烯-3,17-二酮製備而得。

b) 根據本發明之方法，在位置 5 (10) 之雙鍵上形成環氧化物的反應係合成的第一個步驟。在所形成之環氧化物的異構混合物中，僅有 $5\alpha, 10\alpha$ -環氧化物可導致產生所要的化合物，因此，其他的異構物乃廢棄的產物。根據本發明的方法，此會導致大量物料喪失的步驟係在反應順序的最初進行，因此，物料的損失係來自起始物，而非後續步驟之更有價值的中間物。本發明之方法係較有經濟性的。已知方法之在反應順序之較晚步驟進行環氧化步驟的進一步缺點係：所得到產物的純化較為困難。

c) 根據本發明之方法，將策略上重要之 21-甲氧基的導入係經由式 (VII) 及 (VIII) 之重要中間物，以二個步驟來進行的。新穎之式 (VII) 所示中間物的採用，實現了在位置 21 上之醛基的形成，且所形成之式 (VIII) 新穎化合物確保甲氧基之導入位置 21 係簡單且工業上可應用的。經矽烷化之式 (VII) 所示氫醇係與 DIBAL-H 於環己烷所形成的溶液反應，而提供式 (VIII) 之 A-雙-TMSO-甲醛，其於格林納反應中，與甲氧基-甲基氫或溴反應，而產生式 (IX) 之二醇。格林納反應中所形成之 20-羥基衍生物係藉由斯文反應，採用二環己基碳化二亞胺（而非根據文獻所使用的碘基-氧基-苄酸），在二甲亞砷及強有機酸存在下，氧化為 20-酮基衍生物。本發明方法的有優點在於：所採用的試劑係安定的且其使用係經濟

的。

d) 文獻上所記載之程序的起始物係矽烷化的甾醇，由其以四個步驟（因而係以迂迴的方式）合成得 21-甲氧基衍生物。在 -78°C 下，使用二異丙胺鋰，將該甾醇轉換為 21-氯基或 21-溴基衍生物，然後，用乙醯氧基取代鹵素取代基並且將後者水解，而產生 21-羥基衍生物，其於 SNAP 反應中，與四氟基硼酸三甲基氧鎂鹽（用作為「質子海綿」），而提供 21-甲氧基衍生物。

e) 在本發明之方法中，未採用危險的反應物，諸如，氫化鋁鋰，以及極為可燃的溶劑，諸如，乙醚。

f) 本發明方法之進一步優點在於：在大多數情況下所形成的中間物夠純，無需純化即可用於下面的步驟。

g) 雖然在本發明的方法中，僅在最後二個步驟採用藉由層析法來進行的純化，但是所得到之活性成分 CDB-4124 的純度為 99%，符合治療應用的要求。

h) 本發明方法之進一步優點在於：各別反應步驟的產率高（48.65%；73.36%；80.79%；89.09%；83.6%；84.1%；99.56%；83.78%）。11-步驟合成的總產率係 8.23%，反之，已知方法的總產率係 3.22% 及 3.89%。

i) 用於本發明方法之某些反應步驟反應條件係與已知方法所用者不同，因此，所得到產物的產率及純度較高。例如，在格林納反應（位置 11 的取代反應）中，類固醇起始物與 4-溴基-二甲基-苯胺的比例為 1：1.25，反之，已知方法所採用者係 1：5。以此方式來執行反應係較不

昂貴的，且產物的單離較容易，因為所形成的雜質較小。

【實施方式】

茲藉由下列非限制的實施例，例示本發明之方法。

實施例 1

5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5 α -雌-9(11)-烯-17-酮[式(III)化合物]

在氮氣氛中，於激烈攪拌的條件下，將 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮(46.7 g, 149 mmol) 溶於吡啶(2.46 ml, 0.2 莫耳當量) 與二氯甲烷(234 ml) 的混合物中，並且將該溶液冷卻至 -6 至 -8 $^{\circ}\text{C}$ 。在添加了六氯丙酮(5.46 ml, 35.95 mmol) 後，在將溫度保持在 0 $^{\circ}\text{C}$ 以下的速率，將 0 至 -2 $^{\circ}\text{C}$ 之 50% 過氧化氫(60 ml, 1058 mmol) 添加至該已攪拌過的溶液中。在 1 至 -1 $^{\circ}\text{C}$ 下，將該反應混合物攪拌 20-24 小時，然後，用 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 的二氯甲烷(390 ml) 予以稀釋，藉由添加硫代硫酸鈉(327 g, 1318 mmol, 8.87 莫耳當量) 於冰水(1500 ml) 所形成的溶液，來分解過量的過氧化氫。將該反應混合物攪拌 1.5 小時，然後，分離出有機相。用二氯甲烷萃取水相，用水清洗合併的有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，予以過濾及濃縮。令油狀的殘留物自乙酸乙酯與二異丙醚的 1:3 混合物(435 ml, 含有 0.1% 吡啶) 結晶析出。將如此所得到的產物乾燥，而產生 23.87g (48.66%) 之標

題化合物。標題化合物之純度為 98.5-98.8% (HPLC 所測定得的)，其含有 95.3%之 α -環氧化物。

熔點：153-155°C。

$[\alpha]_D^{25} = 127.5^\circ$ (c=1%，氯仿)。

NMR：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm))：0.88 (3H, d, 18-CH₃)；1.91 (1H, dd, H_x-4)；2.17 (1H, d, H_y-4)；3.86-3.98 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O)；6.05 (1H, m, H-11)。

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm))：14.8 (C-18)；40.3 (C-4)；60.1 (C-10)；61.6 (C-5)；64.1 & 64.3 (O-CH₂-CH₂-O)；107.0 (C-3)；125.7 (C-11)；136.7 (C-9)；221.1 (C-17)。

實施例 2

5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17 α -羥基-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈[式(IV)化合物]

將實施例 1 所得到的 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5 α -雌-9(11)-烯-17-酮 (33 g, 0.1 mol) 懸浮於甲醇 (132 ml)，然後，在 20-25°C 下，添加粉狀的氰化鉀 (19.5 g, 0.3 mol)。在小心地添加乙酸 (11.5 ml, 0.2 mol) 之後，在 15 分鐘期間，將該非均質的反應混合物溫熱至 55°C，然後，於 1 小時期間，予以冷卻至 25°C，並且在此溫度下攪拌 5 小時。在反應完成後，於 30 分鐘期間，添加水 (132 ml)，然後，過濾出所得到的晶

狀產物，用水予以清洗，其在未乾燥的情況下即用於下一個步驟。其乾燥試樣的熔點：143-144°C。

$[\alpha]_D^{25} = +13.5^\circ$ ($c=1\%$, 氯仿) 。

NMR : ^1H NMR (500 MHz , CDCl_3 (TMS) , δ (ppm)) : 0.93 (3H, s, 18- CH_3) ; 3.09 (1H, s, OH) ; 3.86 & 3.98 (4H, m, O- CH_2 - CH_2 -O) ; 6.07 (1H, m, H-11) 。

^{13}C NMR (125 MHz , CDCl_3 (TMS) , δ (ppm)) : 16.8 (C-18) ; 60.2 (C-10) ; 61.9 (C-5) ; 64.0 & 64.2 (O- CH_2 - CH_2 -O) ; 77.3 (C-17) ; 106.9 (C-3) ; 120.7 (C-20) ; 125.9 (C-11) ; 135.7 (C-9) 。

實施例 3

5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)]-17 α -[(三甲基 -矽烷基) -氧基]-5 α -雌 -9 (11) -烯 -17 β -甲腈 [式 (V) 化合物]

在激烈攪拌的條件下，將實施例 2 所得到的 5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)]-17 α -羥基 -5 α -雌 -9 (11) -烯 -17 β -甲腈溶於二氯甲烷 (300 ml) ，令該溶液經無水硫酸鈉乾燥，然後，自該溶液蒸除 200 ml 二氯甲烷。將咪唑 (10.1 g , 0.148 mol) 至如此所得到的溶液中，然後，在 20-25°C 下，於 20 分鐘期間，逐滴地添加三甲基氨基矽烷 (15.5 ml , 0.121 mol) 。在攪拌了 1 小時後，用二氯甲烷 (66 ml) 及水 (66 ml) 稀釋該溶液。分離

出有機層，用水予以清洗，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。用甲醇（60 ml）處理所得到的殘留物，予以冷卻至 0°C，過濾出沉澱的產物，用 0°C 甲醇予以清洗並且於 40°C 真空下，進行乾燥，而得到 31.5 g（73.36%）標題化合物。將此產物用於下一個反應步驟。

熔點：167-170°C。

$[\alpha]_D^{25} = +12.5^\circ$ （ $c=1\%$ ，氯仿）。

NMR：¹H NMR（300 MHz，CDCl₃（TMS）， δ （ppm））：0.15（9H，s，17-O-Si（CH₃）₃）；0.83（3H，d，18-CH₃）；1.83（1H，dd，H_x-4）；2.08（1H，d，H_y-4）；3.76-3.94（4H，m，O-CH₂-CH₂-O）；6.01（1H，m，H-11）。

¹³C NMR（75 MHz，CDCl₃（TMS）， δ （ppm））：0.9（17-O-Si（CH₃）₃）；16.3（C-18）；40.1（C-4）；59.9（C-10）；61.5（C-5）；63.9 & 64.1（O-CH₂-CH₂-O）；78.2（C-17）；106.8（C-3）；120.5（C-20）；126.3（C-11）；135.4（C-9）。

實施例 4

11 β -[4-（二甲胺基）-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙（氧基）]-5-羥基-17 α -[（三甲基-矽烷基）-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈[式（VI）化合物]

於氮氣氛中、20-25°C 下，將鎂條（3.3 g，0.136 mol）、無水四氫呋喃（24 ml）、以及 1,2-二溴基-乙烷（

0.12 ml, 0.00131 mol) 添加至裝備有攪拌子、溫度計、滴液漏斗、氣體入口及出口的燒瓶中。在攪拌了 5-10 分鐘後，溫度開始上升，顯示活化的成效。

與前述平行地，於氮氣氛中、25°C 下，製備下列溶液：無水四氫呋喃 (15 ml)、無水甲苯 (84 ml)、4-溴基-N,N-二甲基-苯胺 (25 g, 0.125 mol) 及 1,2-二溴基-乙烷 (0.16 ml, 0.00186 mol)。將此溶液中的 2ml 添加至含有鎂條的溶液中，並且將如此所得到之已攪拌過的反應混合物溫熱至 60°C。若反應混合物之激烈回流顯示出活化的成效，則在冷卻後，逐滴添加剩餘之 4-溴基-N,N-二甲基-苯胺溶液，並且藉由冷卻，將溫度維持在 14-16°C 下另外 2 小時。

將氯化銅 (I) (0.4 g, 4.04 mmol) 添加至所得到的格林納試劑溶液中，然後，在 20-25°C 下，將該反應混合物攪拌 5 分鐘。在冷卻至 8-13°C 後，以將溫度維持在 10-15°C 的速率下，將 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17 α -[(三甲基矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈 (42.96 g, 0.1 mol) (於 180 ml 之二氯甲烷中)，逐滴地添加至該已攪拌且已冷卻的溶液中。然後，停止冷卻並且將該反應混合物另外攪拌 4 小時。

在反應完成後，將該混合物添加至已激烈攪拌過的氯化銨溶液 (100 ml, 10% 水溶液) (其含有焦亞硫酸鈉 (0.4 g, 2.1 mmol))，用二氯甲烷 (100 ml) 予以稀釋，進行攪拌並且令其沉靜下來。在分離出有機層後，用二氯

甲烷清洗水層，用水清洗合併的有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。令所得到的殘留物自甲醇再結晶析出，產生 44.5 g (80.79%) 標題化合物。

熔點：243-256°C。

$[\alpha]_D^{25} = -12.4^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)) : 0.24 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃) ; 0.55 (3H, s, 18-CH₃) ; 1.67 (1H, d, H_x-4) ; 2.02 (1H, dd, H_y-4) ; 2.91 (6H, s, N-CH₃) ; 3.87-4.07 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O) ; 4.29 (1H, d, H-11) ; 4.42 (1H, d, OH) ; 6.64 (2H, m, H-3' & H-5') ; 7.05 (2H, m, H-2' & H-6')。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)) : 1.1 (17-O-Si(CH₃)₃) ; 16.9 (C-18) ; 38.8 (C-11) ; 40.7 (N-CH₃) ; 47.5 (C-4) ; 64.1 & 64.5 (O-CH₂-CH₂-O) ; 70.1 (C-5) ; 78.9 (C-17) ; 108.8 (C-3) ; 112.6 (C-3' & C-5') ; 121.0 (C-20) ; 127.6 (C-2' & C-6') ; 133.9, 134.0, 134.1 (C-9, C-10, C-1') ; 148.4 (C-4')。

如此所得到的產物無需進一步純化，即可用於下一個步驟。

實施例 5

11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-

17 β -甲脞 [式 (VII) 化合物]

於 20-25°C 下，在攪拌的條件下，將 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5-羥基-17 α -[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲脞 (55 g, 0.1 mol) 及咪唑 (10.2 g, 0.15 mol) 溶解於二氯甲烷 (225 ml) 中。於 20 分鐘期間，將三甲基氨基矽烷 (15.75 ml, 0.123 mol) 逐滴地添加至該溶液中。在添加反應物咪唑的期間，氫氨酸鹽開始沉澱出來，顯示了反應的進行。在攪拌了 2 小時後，用二氯甲烷 (100 ml) 及水 (100 ml) 稀釋該反應混合物，在攪拌了數分鐘後，反應混合物沉靜下來，然後，分離出有機層，用水予以清洗，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。令所得到的殘留物自甲醇結晶析出，於真空中，將過濾出的產物乾燥，而產生 55.5 g (89.09%) 標題化合物。

熔點：164-166°C。

$[\alpha]_D^{25} = +14.7^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

NMR: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 (TMS), δ (ppm)) : 0.11 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃) ; 0.22 (9H, s, 5-O-Si(CH₃)₃) ; 0.45 (3H, s, 18-CH₃) ; 1.63 (1H, d, H_x-4) ; 2.07 (1H, dd, H_y-4) ; 2.84 (6H, s, N-CH₃) ; 3.65-3.90 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O) ; 4.21 (1H, d, H-11) ; 6.64 (2H, m, H-3' & H-5') ; 7.03 (2H, m, H-2' & H-6') 。

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 (TMS), δ (ppm))

) : 0.9 (17-O-Si (CH₃)₃) ; 2.5 (5-O-Si (CH₃)₃) ;
 16.7 (C-18) ; 37.8 (C-11) ; 40.1 (N-CH₃) ; 48.6 (C-
 4) ; 62.7 & 64.0 (O-CH₂-CH₂-O) ; 73.0 (C-5) ; 78.5
 (C-17) ; 107.6 (C-3) ; 112.3 (C-3' & C-5') ; 120.7
 (C-20) ; 127.4 (C-2' & C-6') ; 132.3, 133.2, 134.9 (C-9, C-10, C-1') ; 148.1 (C-4') 。

實施例 6

11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17α-雙[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5α-雌-9-烯-17β-甲醛[式(VIII)化合物]

於氮氣氛中，將 11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17α-雙-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5α-雌-9-烯-17β-甲腈(40 g, 62.4 mmol) 溶於甲基第三丁基醚(220 ml) 及四氫呋喃(17 ml) 的混合物中。將該溶液冷卻至 -15 至 -20℃，然後在 -15 至 20℃ 下，於 30 分鐘期間，添加 1M DIBAL-H(氫化二丁基鋁) 溶液(於 160 ml 環己烷中)。將該反應混合物攪拌 1 小時，然後，於氮氣氛中、激烈攪拌的條件下，在 15-20 分鐘期間，添加 -5 至 -10℃ 水(160 ml) 與乙酸(80 ml) 的混合物。在 20-25℃ 下，將如此所得到的反應混合物攪拌 30 分鐘，然後，分離出有機層，用水(200 ml)、0.3M 碳酸氫鈉溶液(2×200 ml) 及水(200ml) 予以清洗。在未乾燥的條件下，於 40-45℃ 真空下，將有機層濃縮。將所得到的

殘留物溶於甲醇 (140 ml) 並且於真空中，予以濃縮至 30 ml 的體積。將所得到的晶狀懸浮液冷卻至 5-10°C，在靜置 1 小時後，進行過濾、清洗，並且在 60°C 以下的真空中，進行乾燥，而得到 33.6g (83.6%) 標題化合物，將其用於下一個步驟。

熔點：154-158°C。

$[\alpha]_D^{25} = +7.7^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

NMR: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)) : 0.12 (9H, s, 17-O-Si(CH₃)₃) ; 0.19 (9H, s, 5-O-Si(CH₃)₃) ; 0.33 (3H, s, 18-CH₃) ; 2.88 (6H, s, N-CH₃) ; 3.86 & 3.98 (4H, m, O-CH₂-CH₂-O) ; 4.21 (1H, m, H-11) ; 6.61 (2H, m, H-3' & H-5') ; 7.00 (2H, m, H-2' & H-6') ; 9.56 (1H, s, H-20)。

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)) : 1.9 (17-O-Si(CH₃)₃) ; 2.6 (5-O-Si(CH₃)₃) ; 15.7 (C-18) ; 38.8 (C-11) ; 40.7 (N-CH₃) ; 63.4 & 64.4 (O-CH₂-CH₂-O) ; 73.7 (C-5) ; 91.1 (C-17) ; 108.5 (C-3) ; 112.8 (C-3' & C-5') ; 127.6 (C-2' & C-6') ; 133.6 (C-10) ; 134.3 (C-1') , 135.9 (C-9) ; 148.3 (C-4') ; 203.3 (C-20)。

實施例 7

11 β -[4-二甲胺基]-苯基]-17,20 ζ -二羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮[式 (IX) 化合物]

於氮氣氛中、20-25°C 下，將鎂條（4.2 g，173 mmol）、無水四氫呋喃（60 ml）、以及 1,2-二溴基-乙烷（2.4 ml，28 mmol）添加至裝備有攪拌子、溫度計、滴液漏斗、回流冷凝器、氣體入口及出口之 500ml、四頸燒瓶內。在攪拌了數分鐘後，該混合物達到回流溫度。然後，將該反應混合物冷卻至 35-40°C 並且添加氯化汞（II）（0.23 g，0.85 mmol），在攪拌了 15 分鐘後，將該混合物冷卻至 20-25°C 並且添加無水甲苯（20 ml）。將甲氧基甲基氫（12.8ml，168mmol）溶於無水甲苯（50 ml）並且將 6 ml 之如此所得到的溶液添加至該四頸燒瓶的溶液中。數分鐘後，該反應混合物的溫度上升至 35°C。將該反應混合物冷卻至 0 至 -5°C，並且在 2-2.5 小時期間，在將溫度維持在 0 至 -5°C 的條件下，添加剩餘之甲氧基甲基氫於甲苯所形成的溶液。在添加完成後，於 1 小時期間內，在將溫度維持於 0 至 -5°C 的同時，添加 11 β -[(4-二甲胺基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙二基)-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基-(氧基))-5 α -雌-9-烯-17 β -甲醛（20.0g，32 mmol）於無水甲苯（80 ml）所形成的溶液。在反應完成後，以將溫度維持在 30°C 以下的速率，將反應混合物添加至硫酸氫鉀的 1M 水溶液中（200 ml）。於 20-25°C 下，將該混合物攪拌 2 小時，然後分離出有機層並且用 1M 硫酸氫鉀（1x10 ml）予以清洗。將合併的水層添加至 1M 碳酸氫鈉溶液（225 ml）與二氯甲烷（75 ml）之已攪拌過的混合物中。攪拌了 10-15 分鐘後，分離出有機層。用二氯甲

烷 (5×50 ml) 萃取水相，令合併的有機層經無水硫酸鈉 (2 g) 乾燥，進行過濾，用二氯甲烷 (2×20 ml) 清洗並且令濾液與炭 (2.5 g) 一起攪拌 10 分鐘。將炭濾除，用二氯甲烷 (2×20 ml) 進行清洗並且將濾液濃縮，而得到 12.51 g (84.1%) 標題化合物。

熔點：105°C (軟化)。

$[\alpha]_D^{25} = +157.7^\circ$ (c=1%，二氯甲烷)。

NMR：¹H NMR (主要的非鏡像異構物)，500MHz，CDCl₃ (TMS)， δ (ppm)：0.49 (3H, s, 18-CH₃)；2.91 (6H, s, N-CH₃)；3.37 (3H, s, O-CH₃)；3.49 (1H, m, H_x-21)；3.57 (1H, m, H_y-21)；3.81 (1H, m, H-20)；4.30 (1H, m, H-11)；5.73 (1H, s, H-4)；6.67 (2H, m, H-3' & H-5')；7.04 (2H, m, H-2' & H-6')。

¹³C NMR (主要的非鏡像異構物)，125MHz，CDCl₃ (TMS)， δ (ppm)：16.5 (C-18)；39.5 (C-11)；40.7 (N-CH₃)；59.2 (O-CH₃)；71.9 (C-20)；74.9 (C-21)；84.4 (C-17)；112.8 (C-3' & C-5')；122.5 (C-4)；127.6 (C-2' & C-6')；128.6 (C-10)；132.0 (C-1')；147.2 (C-9)；148.5 (C-4')；157.1 (C-5)；199.7 (C-3)。

實施例 8

11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17,20 ζ -二羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮[式 (IX) 化合物]

於氮氣氛中、20-25°C 下，將鎂條（4.2 g，173 mmol）、無水四氫呋喃（60 ml）、以及 1,2-二溴基-乙烷（2.4 ml，28 mmol）添加至裝備有攪拌子、溫度計、滴液漏斗、回流冷凝器、氣體入口及出口的 500 ml、四頸燒瓶內。在攪拌了數分鐘後，該混合物到達回流溫度。然後，將反應混合物冷卻至 35-40°C 並且添加氯化汞（II）（0.23 g，0.85 mmol），在攪拌了 15 分鐘後，將該混合物冷卻至 20-25°C，並且添加無水甲苯（20 ml）。將甲氧基甲基溴（13.7 ml，168 mmol）溶於無水甲苯（50 ml），並且將 6 ml 之如是所得到的溶液添加至該四頸燒瓶的混合物內。在數分鐘後，反應混合物的溫度上升至 30-35°C。將該反應混合物冷卻至 10-15°C，並且在 2-2.5 小時期間，在將溫度維持在 10-15°C 的同時，添加剩餘之甲氧基甲基溴於甲苯所形成的溶液。在完成添加後，於 1 小時期間，在將溫度維持在 10-15°C 的同時，添加 11 β -[(4-二甲胺基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙二基)-雙(氧基)]-5,17-雙-[(三甲基-矽烷基-(氧基))-5 α -雌-9-烯-17 β -甲醛（20.0 g，32 mmol）於無水甲苯（80 ml）所形成的溶液中。在反應完成後，以將溫度維持在 30°C 以下的速率，添加硫酸氫鉀的 1M 水溶液（200 ml）。於 20-25°C 下，將該混合物攪拌 2 小時，然後，分離出有機層並且用 1M 硫酸氫鉀（1 \times 10ml）予以清洗。將合併的水相添加至 1M 碳酸氫鈉溶液（225 ml）及二氯甲烷（75 ml）之已攪拌過的混合物中。在攪拌了 10-15 分鐘後，分離出有機層。用二氯甲烷（5 \times

50 ml) 萃取水層，令合併的有機層經無水硫酸鈉 (2 g) 乾燥，用二氯甲烷 (2×20 ml) 予以清洗並且令濾液與炭 (2.5 g) 一起攪拌 10 分鐘。過濾出炭，用二氯甲烷 (2×20 ml) 清洗並且將濾液濃縮，而得到 10.76 g (72.3%) 標題化合物。

令該產物之一小份試樣與正庚烷一起攪拌，熔點：105°C (玻璃狀結構，軟化)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +157.7^{\circ}$ (c=1%, 二氯甲烷)。

實施例 9

11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(X)化合物]

於氮氣氛中，將 17,20ξ-二羥基-11β-[(4-二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮 (11.94 g, 25.7 mmol) 及無水甲苯 (68 ml) 添加至裝備有攪拌子、溫度計、滴液漏斗、回流冷凝器、氣體入口及出口之 500 ml、四頸燒瓶內。於 20-25°C 下，將無水二甲亞砷 (9.9 ml, 139.5 mmol)、吡啶 (2.9 ml, 36.0 mmol) 及三氟乙酸 (0.99 ml, 12.85 mmol) 添加至前述所得到的溶液中。然後，將二環己基碳化二亞胺 (10.6 g, 51.4 mmol) 於甲苯 (54 ml) 所形成的溶液添加至該反應混合物中，並且於 40°C 下，攪拌如是所得到的混合物。反應時間為 3 小時。在反應完成後，將該反應混合物冷卻至 20-25°C，並且添加 1M 硫酸氫鉀 (78 ml)。在攪拌了 30 分鐘後，過濾

出沉澱的晶體，並且用 1M 硫酸氫鉀溶液 (4×19 ml) 予以清洗。將濾液的二相分離，將水相添加至在 10-20°C 之 1M 氫氧化鈉溶液 (254 ml) 中。在攪拌了 30 分鐘後，過濾出粗製的產物，用水予以清洗並且予以乾燥，而得到 9.45 g (79.5%) 標題化合物。

熔點：105-110°C。

根據下一個實施例所記述的 HPLC，將產物純化。

NMR：¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)) : 0.20 (3H, s, 18-CH₃) ; 2.82 (6H, s, N-CH₃) ; 3.26 (3H, s, O-CH₃) ; 4.20 (1H, d, H_x-21) ; 4.35 (1H, m, H-11) ; 4.49 (1H, d, H_y-21) ; 5.37 (1H, s, OH) ; 5.67 (1H, s, H-4) ; 6.62 (2H, m, H-3' & H-5') ; 7.00 (2H, m, H-2' & H-6') 。

¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆ (TMS), δ (ppm)) : 15.8 (C-18) ; 38.7 (C-11) ; 40.1 (N-CH₃) ; 58.3 (O-CH₃) ; 75.4 (C-21) ; 88.6 (C-17) ; 112.5 (C-3' & C-5') ; 122.0 (C-4) ; 127.2 (C-2' & C-6') ; 128.1 (C-10) ; 132.0 (C-1') ; 146.6 (C-9) ; 148.2 (C-4') ; 156.5 (C-5) ; 197.9 (C-3) ; 208.9 (C-20) 。

實施例 10

藉由 HPLC (實驗室規模) 對粗製 11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(X)化合物]所進行的純化

採用濕式法，將矽膠（510 g，ZEOPREP C-GEL C-490L，粒徑 15-35 μ m；床長約 60 cm）填充於直徑 5cm 之軸向床壓縮 HPLC 管柱，並且使用環己烷：甲基第三丁基醚：丙酮洗提劑之 45：40：15 混合物，來平衡該管柱。將 10.0g 之粗製標題化合物（活性成分含量：80%）溶於丙酮（30 ml）及甲基第三丁基醚（80 ml）的混合物中，並且將環己烷（90 ml）添加至該已攪拌過的溶液中。將如是所得到的溶液過濾並且將其注射至管柱上。以 85 ml / 分鐘的流速來洗提產物並且採用 UV 偵測。第一個級份係約 50 ml，含有純標題化合物的級份係約 600 ml。藉由將洗提出的主要級份濃縮，而得到固體的標題化合物。

產量：7.4 g（74%）純的標題化合物。雜質含量：少於 4%。

熔點：108-110 $^{\circ}$ C。

$[\alpha]_D^{25} = +199.2^{\circ}$ （c=1%，氯仿）。

NMR： ^1H NMR（500MHz，DMSO- d_6 （TMS）， δ （ppm））：0.20（3H，s，18- CH_3 ）；2.82（6H，s，N- CH_3 ）；3.26（3H，s，O- CH_3 ）；4.20（1H，d， H_x -21）；4.35（1H，m，H-11）；4.49（1H，d， H_y -21）；5.37（1H，s，OH）；5.67（1H，s，H-4）；6.62（2H，m，H-3' & H-5'）；7.00（2H，m，H-2' & H-6'）。

^{13}C NMR（125 MHz，DMSO- d_6 （TMS）， δ （ppm））：15.8（C-18）；38.7（C-11）；40.1（N- CH_3 ）；58.3（O- CH_3 ）；75.4（C-21）；88.6（C-17）；112.5（C-3'）

& C-5') ; 122.0 (C-4) ; 127.2 (C-2' & C-6') ; 128.1 (C-10) ; 132.0 (C-1') ; 146.6 (C-9) ; 148.2 (C-4') ; 156.5 (C-5) ; 197.9 (C-3) ; 208.9 (C-20) 。

實施例 11

17-乙醯基-11 β -[(4-二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(I)化合物]

在將溫度維持於-15 $^{\circ}$ C以下的速率下，將70%過氨酸(6 ml)添加至已攪拌且已冷卻(-20至-25 $^{\circ}$ C)的乙酸酐(45 ml)中。然後，於-20至-25 $^{\circ}$ C下，添加11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮(15.5 g)於二氯甲烷(60 ml)所形成的溶液中。經過薄層層析證實反應完成後，用二氯甲烷(50 ml)稀釋反應混合物，予以冷卻至-10 $^{\circ}$ C，並且添加離子交換水(52 ml)來分解乙酸酐。攪拌了10分鐘後，在將溫度維持在25 $^{\circ}$ C以下的速率下(pH=7-8)，添加25%氫氧化鈉溶液(70 ml)。然後，濾除沉澱的甲醯胺副產物，分離出水相，用二氯甲烷(2 \times 30 ml)萃取並且將合併的有機層濃縮，而得到16.2 g(95.8%)標題化合物，根據下一個實施例所記述的方法，藉由HPLC予以純化。

NMR: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)) : 0.40 (3H, s, 18- CH_3) ; 2.10 (3H, s, O-CO- CH_3) ; 2.90 (6H, s, N- CH_3) ; 3.41 (3H, s, O- CH_3) ; 4.09 (1H, d, H_x -21) ; 4.38 (1H, m, H-11) ; 4.29 (1H,

d, H_y-21) ; 5.77 (1H, br, H-4) ; 6.62 (2H, m, H-3' & H-5') ; 6.96 (2H, m, H-2' & H-6') 。

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃ (TMS) , δ (ppm))
: 15.6 (C-18) ; 21.1 (O-CO-CH₃) ; 39.3 (C-11) ;
40.6 (N-CH₃) ; 59.4 (O-CH₃) ; 76.0 (C-21) ; 93.9 (C-17) ;
112.8 (C-3' & C-5') ; 123.0 (C-4) ; 127.3 (C-2' & C-6') ;
129.4 (C-10) ; 131.3 (C-1') ; 145.5 (C-9) ; 148.7 (C-4') ;
156.4 (C-5) ; 170.7 (O-CO-CH₃) ; 199.4 (C-3) ; 202.7 (C-20) 。

實施例 12

藉由 HPLC (洗提劑 : 環己烷 : 甲基第三丁基醚 : 丙酮 = 60 : 30 : 10) (實驗室規模) 對粗製 CDB-4124 [式 (I) 化合物] 所進行的純化

採用濕式法，將矽膠 (510 g, ZEOPREP C-GEL C-490L, 粒徑 15-35 μ m; 床長約 60 cm) 填充於直徑 5 cm 之軸向床壓縮 HPLC 管柱，並且使用環己烷 : 甲基第三丁基醚 : 丙酮洗提劑之 60 : 30 : 10 混合物，來平衡該管柱。將 5.1 g 之前述實施例所得到的粗製式 (I) 化合物 (CDB-4124) (雜質含量 : 少於 4%) 溶於洗提劑 (100 ml) ，進行過濾並且將其注射至管柱上。以 85 ml / 分鐘的流速來洗提產物並且採用 UV 偵測。第一個級份係約 40 ml ，含有純 CDB-4124 的級份係約 560 ml 。藉由將洗提出的主要級份濃縮，而得到固體的標題化合物。產量 : 4.25 g (

83.33%)，雜質含量：少於 0.5%。

熔點：118℃。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +127.2^{\circ}$ (c=1%，氯仿)。

NMR：¹H NMR (500MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)) : 0.40 (3H, s, 18-CH₃) ; 2.10 (3H, s, O-CO-CH₃) ; 2.90 (6H, s, N-CH₃) ; 3.41 (3H, s, O-CH₃) ; 4.09 (1H, d, H_x-21) ; 4.38 (1H, m, H-11) ; 4.29 (1H, d, H_y-21) ; 5.77 (1H, br, H-4) ; 6.62 (2H, m, H-3' & H-5') ; 6.96 (2H, m, H-2' & H-6')。

¹³C NMR (125MHz, CDCl₃ (TMS), δ (ppm)) : 15.6 (C-18) ; 21.1 (O-CO-CH₃) ; 39.3 (C-11) ; 40.6 (N-CH₃) ; 59.4 (O-CH₃) ; 76.0 (C-21) ; 93.9 (C-17) ; 112.8 (C-3' & C-5') ; 123.0 (C-4) ; 127.3 (C-2' & C-6') ; 129.4 (C-10) ; 131.3 (C-1') ; 145.5 (C-9) ; 148.7 (C-4') ; 156.4 (C-5) ; 170.7 (O-CO-CH₃) ; 199.4 (C-3) ; 202.7 (C-20)。

實施例 13

5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)] -5 α -雌 -9 (11) -烯 -17-酮 [式 (III) 化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 500L 耐酸鋼製反應器。

於氮氣氛中，在激烈攪拌的條件下，將 3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)] -雌 -5 (10), 9 (11) -二烯 -17-酮 (21.0 kg

) 溶解於吡啶 (1.106 L, 0.2 莫耳當量) 及無水二氯甲烷 (105.2 L) 的混合物中，並且將該溶液冷卻至 -6 至 -8℃。在添加了六氨基丙酮 (2.455 L) 之後，以將溫度維持在 0℃ 以下的速率，將 50% 過氧化氫 (0 至 -2℃, 26.97 L) 添加至該已攪拌過的溶液中。在 1 至 -1℃ 下，將該反應混合物攪拌 20-24 小時，然後，用 0-5℃ 的二氯甲烷 (175L) 予以稀釋，藉由添加硫代硫酸鈉五水合物 (8.87 莫耳當量) 於冰水 (150L) 所形成的溶液，將過量的過氧化氫分解。將該反應混合物攪拌 1.5 小時，然後，分離出有機層。用二氯甲烷萃取水層，用水清洗合併的有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。令油狀的殘留物自乙酸乙酯：異丙醚的 1：3 混合物 (含有 0.1% 吡啶, 195.6 L) 結晶析出。將如此所得到的產物乾燥，而得到 11.500 kg (52.13%) 標題化合物。該標題化合物的純度為 98.5 至 98.9% (HPLC 測定得的)，其含有 96.2% 之 α -環氧化物。

熔點：151-154℃。

$[\alpha]_D^{25} = 125.0^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

實施例 14

5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17 α -羥基-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈 [式 (IV) 化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

將實施例 13 所得到的 5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)]-5 α -雌 -9 (11) -烯 -17-酮 (9.9 kg) 懸浮於甲醇 (39.6 L) , 然後, 在 20-25°C 下, 添加粉末狀的氰化鉀 (5.85 kg, 0.3 莫耳) 。在小心地添加了乙酸 (3.48 L) 之後, 在 15 分鐘期間, 將該非均質的反應混合物溫熱至 55°C , 然後, 於 1 小時期間, 予以冷卻至 25°C , 並且在該溫度下攪拌另外 5 小時。在反應完成後, 於 30 分鐘期間, 添加水 (39.6 L) , 將所得到的晶狀產物過濾出來, 用水予以清洗並且在未乾燥的情況下, 將其用於下一個步驟。乾燥試樣的熔點: 140-143°C 。

$[\alpha]_D^{25} = +13.0^\circ$ ($c=1\%$, 氯仿) 。

實施例 15

5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)]-17 α -[(三甲基 -矽烷基) -氧基]-5 α -雌 -9 (11) -烯 -17 β -甲腈 [式 (V) 化合物]

裝置: 裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

在激烈攪拌的情況下, 將實施例 14 所得到的 5,10 α -環氧基 -3,3-[1,2-乙二基 -雙 (氧基)]-17 α -羥基 -5 α -雌 -9 (11) -烯 -17 β -甲腈溶解於二氯甲烷 (90 L) 中, 並且令該溶液經無水硫酸鈉乾燥, 然後, 自該溶液將 60L 二氯甲烷蒸發掉。將咪唑 (0.303 kg) 添加至如此所得到的溶液, 然後, 於 20-25°C 下, 在 20 分鐘期間, 逐滴地添加三甲

基氨基矽烷 (7.2L) 。攪拌了 1 小時之後，用二氯甲烷 (19.8 L) 及水 (19.8L) 稀釋該溶液。分離出有機層，用水予以清洗，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。用甲醇 (18L) 處理所得到的殘留物，予以冷卻至 0℃，過濾出沉澱的晶狀產物，用 0℃ 的甲醇予以清洗並且於 40℃ 的真空下進行乾燥，而得到 10.1 kg (78.4%) 標題化合物。此產物在未進一步純化的情況下，即可用於下一個反應步驟。

熔點：167-170℃。

$[\alpha]_D^{25} = +12.5^\circ$ ($c=1\%$ ，氯仿) 。

實施例 16

11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5-羥基-17α-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5α-雌-9-烯-17β-甲腈[式(VI)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

於氮氣氛中，將鎂條 (0.768 kg)、無水四氫呋喃 (5.59 L) 及 1,2-二溴基乙烷 (27.94 ml) 添加至在 20-25℃ 下的該裝置中。攪拌了 5-10 分鐘後，溫度開始上升，顯示活化的成效。

與前述操作平行地，於氮氣氛中、25℃ 下，製備下列溶液：無水四氫呋喃 (3.5 L)、無水甲苯 (19.6 L)、4-溴基-N,N-二甲基-苯胺 (5.8 kg) 以及 1,2-二溴基乙烷 (

34.25 ml)。將此溶液中的 400 ml 添加至前述含有鎂條的溶液中，並且將如此所得到之已攪拌過的反應混合物溫熱至 60°C。該反應混合物的激烈回流顯示了活化的成效，因此，在冷卻後，逐滴地添加剩餘的 4-溴基-N,N-二甲基苯胺溶液，並且藉由冷卻，將溫度維持 14-16°C 下另外 2 小時。

將氯化銅 (I) (93.11 g) 添加至所得到的格林納試劑溶液中，然後，在 20-25°C 下，將該反應混合物攪拌 5 分鐘。在冷卻至 8-13°C 後，以將溫度維持在 10-15°C 的速率，將 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17 α -[(三甲基係烷基)-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈 (10.0 kg) (於 42 L 二氯甲烷中) 逐滴地添加至該已攪拌且冷卻的溶液中。然後，停止冷卻並且將該反應混合物另外攪拌 4 小時。

在反應完成後，將該混合物添加至已激烈攪拌過的氯化銨溶液 (23.3L, 10% 水溶液，含有焦亞硫酸鈉 (93.1 g)) 中，用二氯甲烷 (23.3L) 稀釋，予以攪拌且令其沉靜下來。在分離出有機層之後，用二氯甲烷萃取水相，用水清洗合併的有機層，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。令所得到的殘留物自甲醇再結晶析出，而得到 10.5 kg (85.71%) 標題化合物。

熔點：243-256°C。

$[\alpha]_D^{25} = -12.4^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

如是所得到的產物未進一步純化，即用於下一個步驟

實施例 17

11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈[式(VII)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

在攪拌的情況下，於 20-25°C，將 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5-羥基-17 α -[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈 (10.45 kg) 及咪唑 (1.93 kg) 溶於二氯甲烷 (42.75L)。於 20 分鐘期間，將三甲基氨基矽烷 (3.01L) 逐滴地添加至該溶液中。在添加期間，反應物咪唑氫化物開始沉澱，表示反應的進行。在攪拌了 2 小時後，用二氯甲烷 (19L) 及水 (19L) 稀釋反應混合物，攪拌數分鐘後，令其沉靜下來，然後分離出有機層，用水予以清洗，令其經無水硫酸鈉乾燥，進行過濾及濃縮。令殘留物自甲醇結晶析出，於真空中，將過濾出的產物乾燥，而得到 10.25 kg (87.0%) 標題化合物。

熔點：164-166°C。

$[\alpha]_D^{25} = +14.7^\circ$ (c=1%，氯仿)。

實施例 18

11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲脞[式(VIII)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

於氮氣氛中，將 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基)-氧基]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲脞 (8 kg) 溶於甲基第三丁基醚 (44 L) 及四氫呋喃 (3.4L) 中。將該溶液冷卻至 -15 至 -20 $^{\circ}\text{C}$ ，然後，在 -15 至 -20 $^{\circ}\text{C}$ 下，於 30 分鐘期間，逐滴添加 DIBAL-H 於環己烷中的 1M 溶液 (32L)。將該反應混合物攪拌 1 小時，然後，於氮氣氛中，於 15-20 分鐘期間，在激烈攪拌的情況下，添加水 (32L) 與乙酸 (16L) 之 -5 至 -10 $^{\circ}\text{C}$ 的混合物。在 20-25 $^{\circ}\text{C}$ 下，將如是所得到的反應混合物攪拌 30 分鐘，然後，分離出有機層，用水 (40L)、0.3M 碳酸氫鈉溶液 (2 \times 40L) 及水 (40L) 予以清洗。在未乾燥的情況下，於 40-45 $^{\circ}\text{C}$ 的真空中，將有機層濃縮。將所得到的殘留物溶於甲醇 (28 L)，並且於真空中，將其濃縮至體積為 6L。將所得到的晶體懸浮液冷卻至 5-10 $^{\circ}\text{C}$ ，在靜置 1 小時後，進行過濾、清洗並且於 60 $^{\circ}\text{C}$ 以下的真空中乾燥，而得到 6.95 kg (86.46%) 標題化合物，其未進一步純化即用於下一個步驟。

熔點：154-158 $^{\circ}\text{C}$ 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.7^{\circ}$ (c=1%，氯仿)。

實施例 19

11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17,20 ζ -二羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮[式(IX)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

於氮氣氛中，將鎂條 (1.05 kg)、無水四氫呋喃 (15L) 以及 1,2-二溴基乙烷 (600 ml) 添加至在 20-25 $^{\circ}$ C 下的該反應器內。在攪拌了數分鐘後，該混合物達到回流溫度。然後，將該反應混合物冷卻至 35-40 $^{\circ}$ C，並且添加氯化汞(II) (57.5g)，在攪拌了 15 分鐘後，將該混合物冷卻至 20-25 $^{\circ}$ C 並且添加無水甲苯 (5L)。將甲氧基甲基氯 (3.2L) 溶於無水甲苯 (12.5L) 並且將 1.5L 之如是所得到的溶液添加至反應混合物中。在數分鐘後，反應混合物的溫度上升至 35 $^{\circ}$ C。將反應混合物冷卻至 0 至 -5 $^{\circ}$ C，並且在將溫度維持在 0 至 -5 $^{\circ}$ C 的情況下，於 2-2.5 小時期間，添加剩餘之甲氧基甲基氯於甲苯所形成的溶液。添加完成後，在將溫度維持在 0 至 -5 $^{\circ}$ C 的同時，於 1 小時期間，添加 11 β -[(4-二甲胺基)-苯基]-3,3-[(1,2-乙二基)-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[(三甲基-矽烷基)-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲醛 (5.0 kg) 於無水甲苯 (20L) 所形成的溶液中。在反應完成後，以將溫度維持在 30 $^{\circ}$ C 以下的速率，將該反應混合物添加至硫酸氫鉀的 1M 水溶液 (50L) 中。在 20-25 $^{\circ}$ C 下，將該混合物攪拌 2 小時，然後，分離

出有機層並且用 1M 硫酸鉀 (1×2.5L) 予以清洗。將合併的水相添加至 1M 碳酸氫鈉溶液 (56L) 與二氯甲烷 (19L) 之已攪拌過的混合物中。攪拌了 10-15 分鐘後，分離出有機層。用二氯甲烷 (5×12.5L) 萃取水相，令合併的有機層經無水硫酸鈉 (500 g) 乾燥，進行過濾，用二氯甲烷 (2×2L) 清洗並且令濾液與炭 (625 g) 一起攪拌 10 分鐘。濾除炭，用二氯甲烷進行清洗 (2×5L) 並且將濾液濃縮，而得到 3.3 kg (88.73%) 標題化合物。

熔點：105°C (軟化)。

$[\alpha]_D^{25} = +156.2^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

實施例 20

11β-[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(X)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

於氮氣氛中，將 17,20ξ-二羥基-11β-[(4-二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮 (3.2 kg) 及無水甲苯 (18 L) 添加至該反應器內。將無水二甲亞砷 (2.7L)、吡啶 (0.78L) 及三氟乙酸 (0.265L) 添加至如是所得到之 20-25°C 的溶液。然後，將二環己基碳化二亞胺 (2.84 kg) 於甲苯 (14.5L) 所形成的溶液添加至該反應混合物中，並且在 40°C 下，攪拌如是所得到的混合物。反應時間為 3 小時。在反應完成後，將該反應混合物冷卻

至 20-25°C，並且添加 1M 硫酸氫鉀溶液（21L）。攪拌了 30 分鐘後，將沉澱的晶體過濾出來，並且用 1M 硫酸氫鉀溶液（4×5L）予以清洗。將濾液的二相分離，將水相添加至在 10-20°C 下的 1M 氫氧化鈉溶液（68L）中。攪拌了 30 分鐘後，過濾出沉澱的粗製產物，用水予以清洗並且予以乾燥，而得到 2.556 kg（80.0%）標題化合物。

根據下一個實施例所記載的方法，藉由 HPLC，將粗製產物純化。

實施例 21

藉由 HPLC（工業規模）對粗製 11β-[4-（二甲胺基）-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式（X）化合物]所進行的純化

採用濕式法，將矽膠（8kg，ZEOPREP C-GEL C-490L，粒徑 15-35 μm；床長約 60 cm）填充於直徑 20 cm 之軸向床壓縮 HPLC 管柱，並且使用環己烷：甲基第三丁基醚：丙酮洗提劑之 53：34：12 混合物，來平衡該管柱。將 160 g 之粗製標題化合物（活性成分含量：80%）溶於丙酮（0.48L）與甲基第三丁基醚（1.28L）的混合物中，並且添加及環己烷（1.44L）。對如是所得到的溶液進行過濾並且將其注射至管柱上。以 80 L / 小時的流速來洗提產物並且採用 UV 偵測。第一個級份係約 1L，含有純標題化合物的主要級份係約 14 L。藉由將洗提出的主要級份濃縮，可得到固體的標題化合物，但是較佳的是，在將主要級

份濃縮後，自殘留物蒸除二氯甲烷，並且將產物溶於二氯甲烷中。此二氯甲烷溶液可用於下一個步驟。產量：120 g (75%) 純的固態標題化合物或是二氯甲烷溶液中的活性成分含量。雜質含量：少於 4%。

熔點：105-110°C。

$[\alpha]_D^{25} = +199.2^\circ$ (c=1%, 氯仿)。

實施例 22

粗製 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮[式(I)化合物]

裝置：裝備有旋轉速度可變之螺旋槳式攪拌器、回流冷凝器及溫度計的 250L 搪瓷反應器。

以將溫度維持在 -15°C 以下的速率下，將 70% 過氧酸 (1.8L) 添加至已攪拌且已冷卻 (-20 至 -25°C) 的乙酸酐 (13.5 L) 中。然後，於 -20 至 -25°C 下，添加 11 β -[(4-二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮 (4.65 kg) 於二氯甲烷 (18 L) 所形成的溶液中。經過薄層層析證實反應完成後，用二氯甲烷 (15 L) 稀釋反應混合物，予以冷卻至 -10°C，並且添加離子交換水 (15.5 L) 來分解乙酸酐。攪拌了 10 分鐘後，在將溫度維持在 25°C 以下的速率下 (pH= 7-8)，添加 25% 氫氧化鈉溶液 (23 L)。然後，濾除沉澱的甲醯胺副產物，分離出水相，用二氯甲烷 (2 \times 9 L 萃取並且將合併的有機層濃縮，而得到 4.73 kg (93.79%) 標題化合物 (CDB-4124

)，根據下一個實施例所記述的方法，藉由 HPLC 予以純化。

實施例 23

藉由 HPLC (工業規模) 對 CDB-4124[式 (I) 化合物]所進行的純化

採用濕式法，將矽膠 (8 kg, ZEOPREP C-GEL C-490L, 粒徑 15-35 μ m; 床長約 60 cm) 填充於直徑 20 cm 之軸向床壓縮 HPLC 管柱，並且使用環己烷：甲基第三丁基醚：丙酮洗提劑之 53：35：12 混合物，來平衡該管柱。將 80 g 之前述實施例所得到的粗製式 (I) 化合物 (CDB-4124) (雜質含量：少於 4%) 溶於洗提劑 (1.6 L)，進行過濾並且將其注射至管柱上。以 80 L / 小時的流速來洗提產物並且採用 UV 偵測。第一個級份係約 0.7 L，含有純 CDB-4124 的級份係約 10 L。藉由將洗提出的主要級份濃縮，可得到固體的標題化合物，或是將主要級份濃縮後，將產物溶於甲醇中，以甲醇溶液的形式得到標題化合物。產量：70 g 固態的標題化合物或甲醇溶液內的活性成分含量。雜質含量：少於 0.5%。

熔點：118°C。

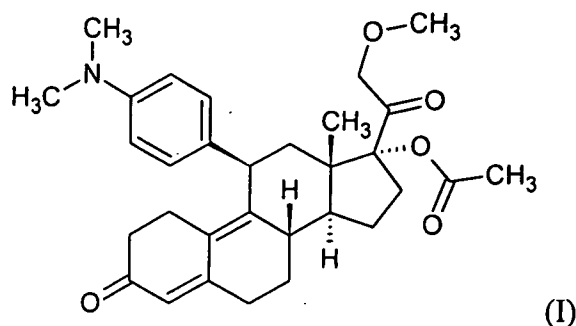
$[\alpha]_D^{25} = +127.2^\circ$ (c=1%，氯仿)。

十、申請專利範圍

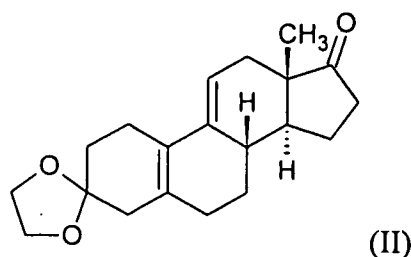
102年5月13日修(更)正本

公告本

1. 一種合成式 (I) 之 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮的工業方法，

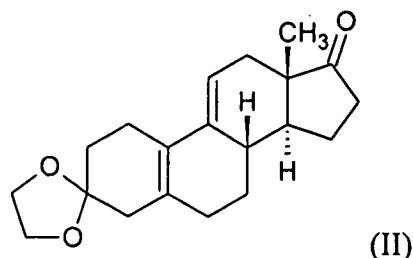


其係由式 (II) 之 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮來進行的，

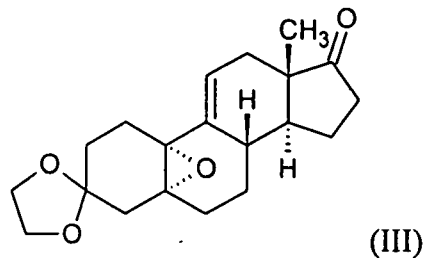


其特徵在於：

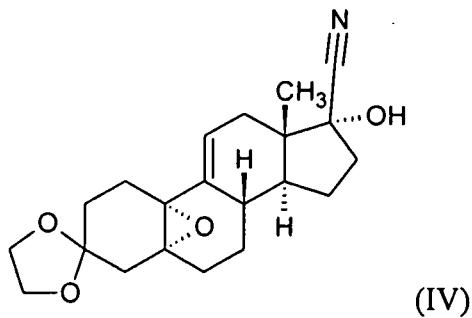
i) 使用過氧化氫，於式 (II) 所示 3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮之位置 5(10) 的雙鍵上形成環氧化物



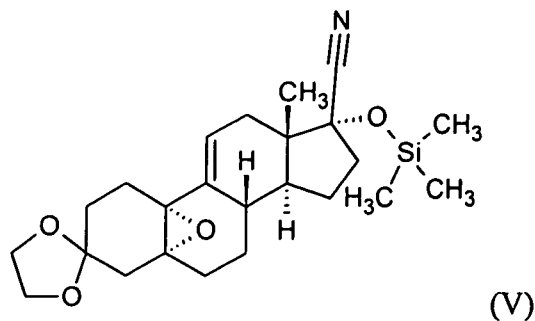
ii) 將反應原位所形成的氰化氫添加至所得到之式 (III) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5 α -雌-9(11)-烯-17-酮的位置 17 上



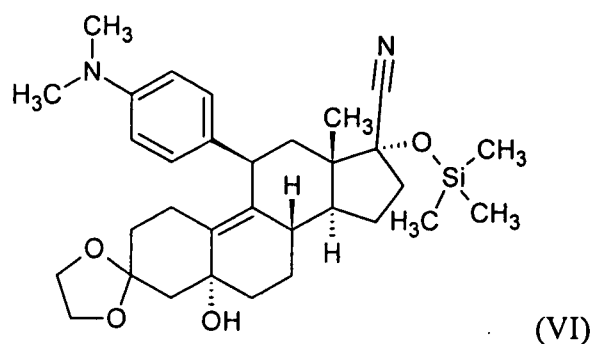
iii) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (IV) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基雙(氧基)]-17 α -羥基-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈之位置 17 上的羥基矽烷化



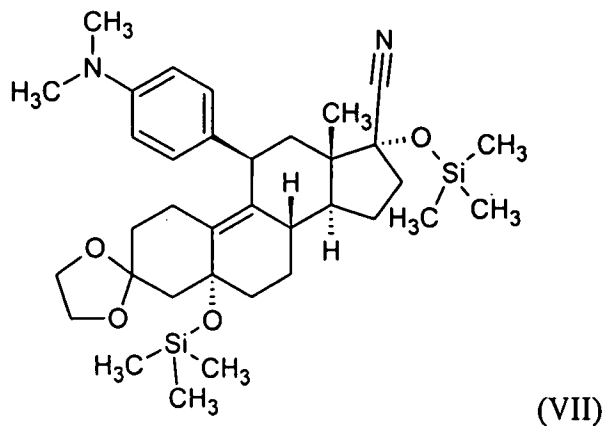
iv) 令所得到之式 (V) 所示 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17-[三甲基-矽烷基-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈在 CuCl 存在下，與溴化 4-(二甲胺基)-苯基鎂格林納試劑 (Grignard reagent) 反應 (圖柴反應 (Teutsch reaction))



v) 用三甲基氨基矽烷，將所形成之式 (VI) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5-羥基-17 α -[三甲基矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈之位置 5 上的羥基矽烷化

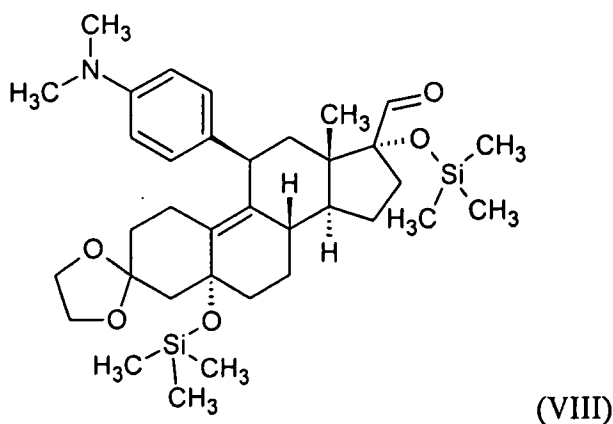


vi) 令所得到之式 (VII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈與氫化二異丁基鋁反應，

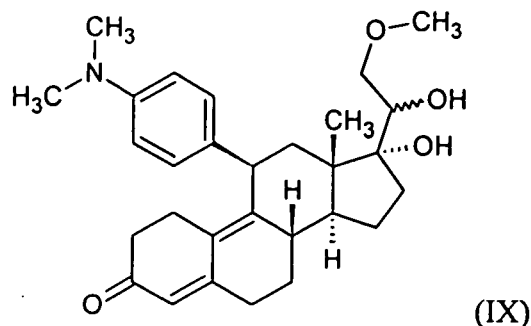


並且在將酸添加至反應混合物之後，

vii) 使用反應原位所形成的甲氧基-甲基格林納試劑，在將三甲基矽烷基保護基水解的同時，將所得到之式 (VIII) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲醛甲氧基-甲基化

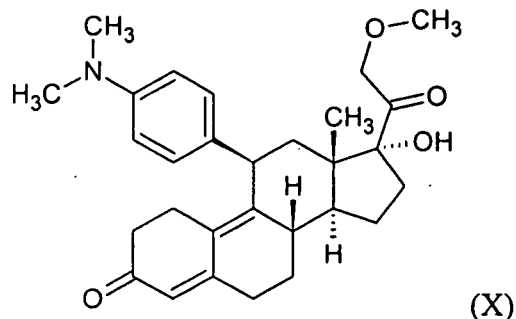


viii) 在二甲亞砷及強的有機酸存在下，用二環己基碳化二亞胺，將所得到之式 (IX) 所示 17,20 ζ -二羥基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3-酮之位置 20 上的羥基氧化 (斯文氧化反應 (Swern oxidation))，



且在特定情況下，於藉由層析法純化之後，

ix) 在過氨酸存在下，用乙酸酐，將所得到之式 (X) 所示 11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-17-羥基-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮之位置 17 上的羥基乙醯化，



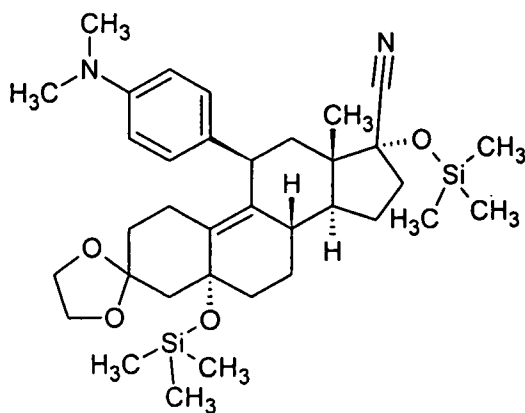
且在特定情況下，利用層析法，將所得到的式 (I) 所示 17-乙醯氧基-11 β -[4-(二甲胺基)-苯基]-21-甲氧基-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮純化。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中於步驟 iv) 中，與式 (V) 之 5,10 α -環氧基-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-17-[三甲基-矽烷基-氧基]-5 α -雌-9(11)-烯-17 β -甲腈相較之下，使用 0.25 ± 0.025 當量過量的溴化 4-(二甲胺基)-苯基鎂格林納試劑。

3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟

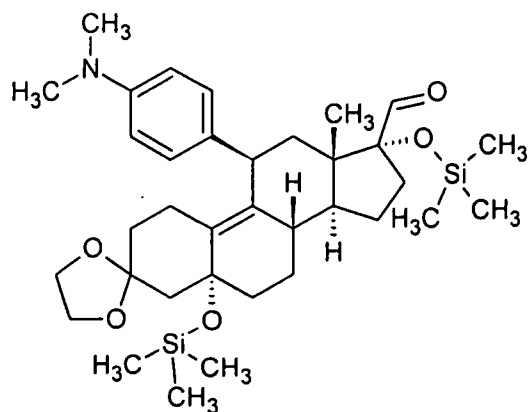
viii) 中，使用三氟乙酸作為強的有機酸。

4. 一種式 (VII) 所示的 11β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲腈



(VII)

5. 一種式 (VIII) 所示的 11β -[4-(二甲胺基)-苯基]-3,3-[1,2-乙二基-雙(氧基)]-5,17 α -雙-[三甲基-矽烷基-(氧基)]-5 α -雌-9-烯-17 β -甲醛



(VIII)