



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101061132 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200580039861.X

007J 1/00(2006.01)

(22) 申请日 2005.10.11

(30) 优先权数据

P0402466 2004.11.30 HU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.05.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/HU2005/000111 2005.10.11

(87) PCT申请的公布数据

W02006/059168 EN 2006.06.08

(73) 专利权人 里克特格登化工有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 捷尔吉·加利克 朱迪特·霍瓦思

贝拉·绍罗什 桑多·马洪

佐尔坦·图巴 加博尔·鲍洛格

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

007J 53/00(2006.01)

(56) 对比文件

W0 98/25948 A, 1998.06.18, 全文.

W0 03082894 A, 2003.10.09, 全文.

NORMAN P ET-AL. Contraceptive hormone replacement therapy aldosterone antagonist progestogen. DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES25 12. 2000, 25(12), 1247-1256.

K. PETZOLDT ET-AL. A novel synthetic route to the aldosterone-antagonist spironenone. ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION. 22 3. 1983, 22(3), 406-407.

D. BITTLER ET-AL. Synthesis of spironenone-A novel highly active aldosterone antagonist. ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION. 21 9. 1982, 21(9), 696-697.

审查员 毛丹

权利要求书 7 页 说明书 18 页

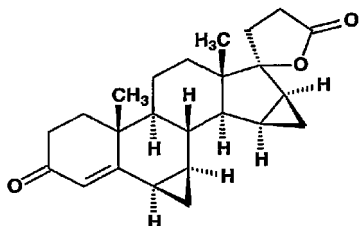
(54) 发明名称

用于制备 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-17 α -孕甾-4-烯-3-酮-21-羧酸 γ -内酯的方法和用于该方法的关键中间体

(57) 摘要

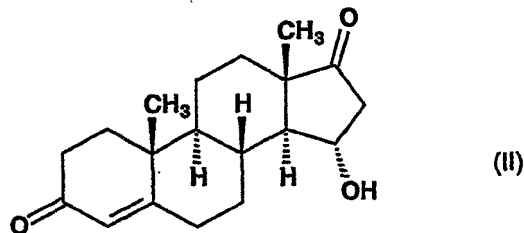
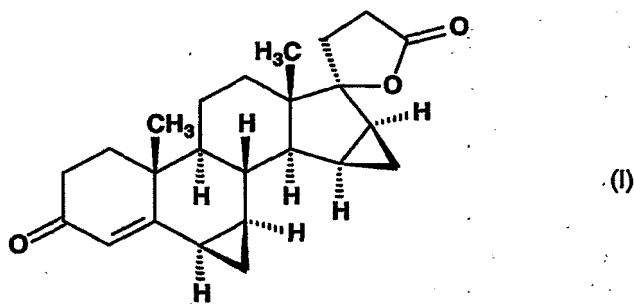
本发明涉及用于制备式(I)的17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-17 α -孕甾-4-烯-3-酮-21-羧酸 γ -内酯的方法,以及涉及用于该方法的关键中间体。

CN 101061132 B



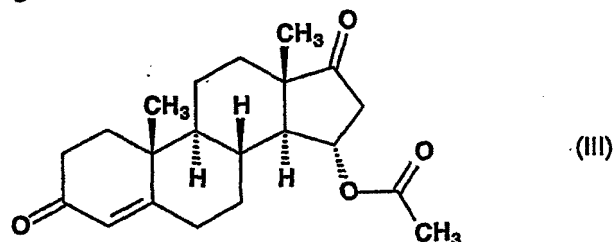
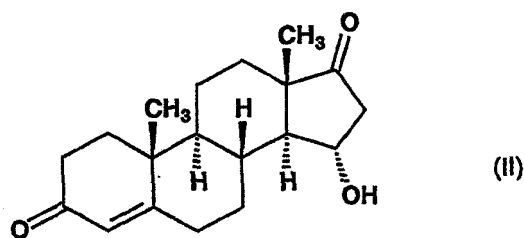
(I)

1. 用于从式 (II) 的 15α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮制备式 (I) 的 17β -羟基- 6β , 7β , 15β , 16β -双亚甲基-3-氧代- 17α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯的方法,

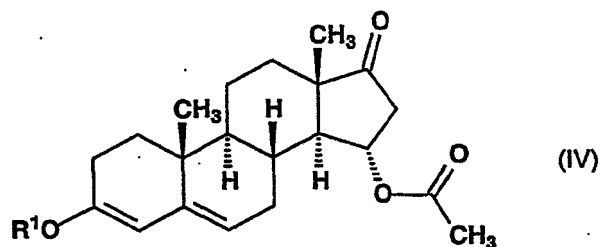


其特征在于

将式 (II) 的 15α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮在无水四氢呋喃中在 4-二甲氨基吡啶催化剂的存在下在室温下用乙酸酐乙酰化,以给出式 (III) 的 15α -乙酰氧基雄甾-4-烯-13,17-二酮,

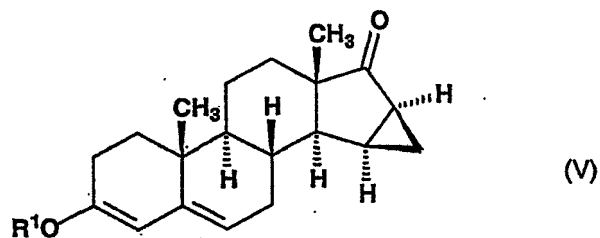


将所述式 (III) 的化合物在无水四氢呋喃中在硫酸催化剂的存在下在 $0-10^{\circ}\text{C}$ 的温度下与具有 1 至 5 个碳原子的烷基的三烷氧基原甲酸酯反应,以生成通式 (IV) 的 15α -乙酰氧基-3-烷氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮,

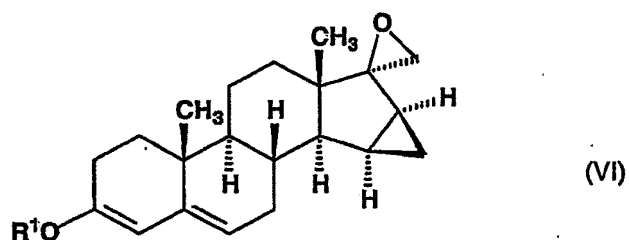


其中 R^1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,

将所述的通式 (IV) 的化合物与在二甲亚砜中从三甲基氧化铈盐与碱金属氢氧化物原位制备的三甲基氧化铈亚甲基叶立德反应,以给出通式 (V) 的 $15\beta, 16\beta$ -亚甲基-3-烷氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮,

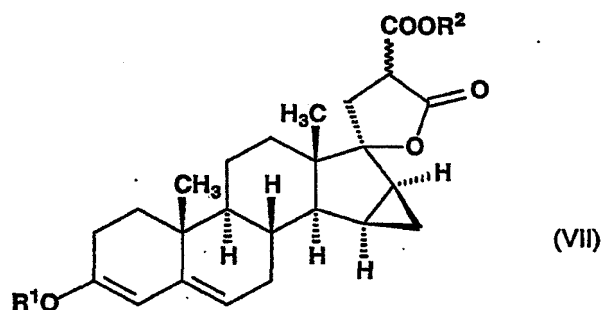


将所述的通式 (V) 的化合物——其中 R^1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基——在二甲亚砜中在叔丁醇钾的存在下在 $15-25^\circ\text{C}$ 的温度下与碘化三甲基氧化铈反应,以给出通式 (VI) 的 $15\beta, 16\beta$ -亚甲基-3-烷氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β 2'-环氧乙烷],



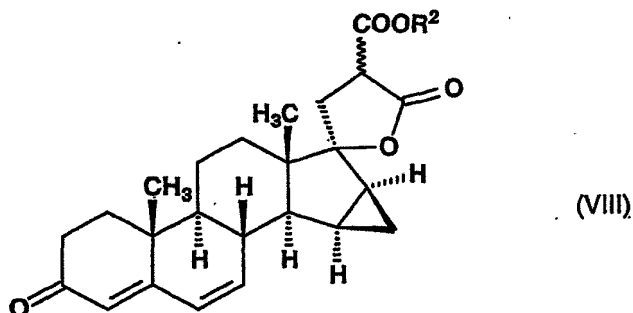
其中 R^1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,

将所述的通式 (VI) 的化合物在乙醇中在乙醇钠的存在下在沸腾下与二(C_{1-4} 烷基)丙二酸酯反应,以生成通式 (VII) 的 17-羟基- $15\beta, 16\beta$ -亚甲基-3-烷氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



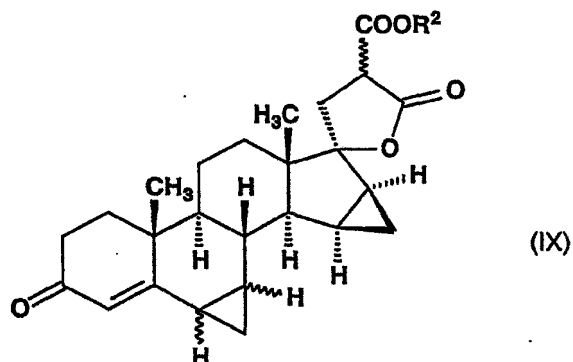
其中 R^1 和 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,并且~键表示 α 和 β 构型,

将所述的通式 (VII) 的化合物在丙酮中用四氯苯醌脱氢化,以给出通式 (VIII) 的 17-羟基- $15\beta, 16\beta$ -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



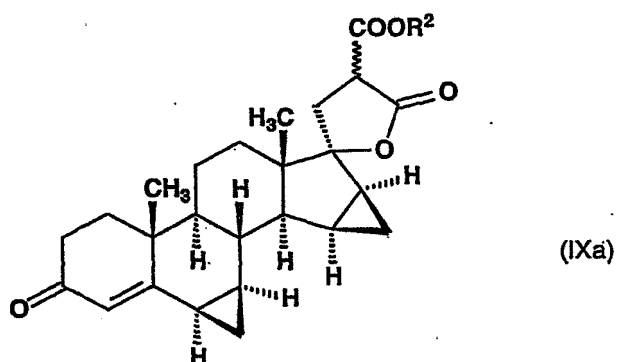
其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型,

将所述的通式 (VIII) 的化合物与在二甲亚砆中从三甲基氧化铈盐与碱金属氢氧化物原位制备的三甲基氧化铈亚甲基叶立德反应, 以给出通式 (IX) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



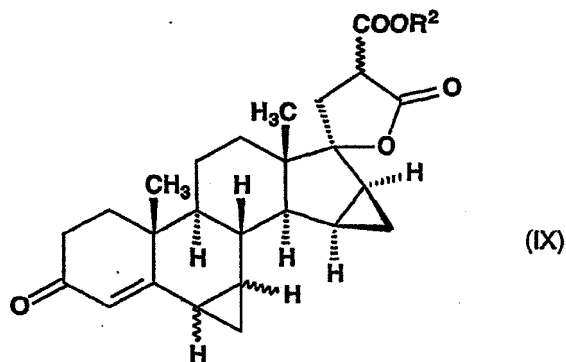
其中 R^2 为具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型,

并且通过色谱法和重结晶从所述通式 (IX) 化合物中分离 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯, 即通式 (IXa) 所示的异构体, ——在通式 (IXa) 中, R^2 为具有 1-4 个碳原子的烷基和 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——

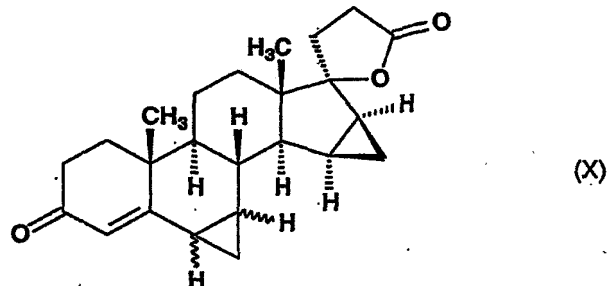


并且将在二甲基甲酰胺中的所述通式 (IXa) 所示的异构体在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出被分离的式 (I) 的 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,

或者将在二甲基甲酰胺中的通式 (IX) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

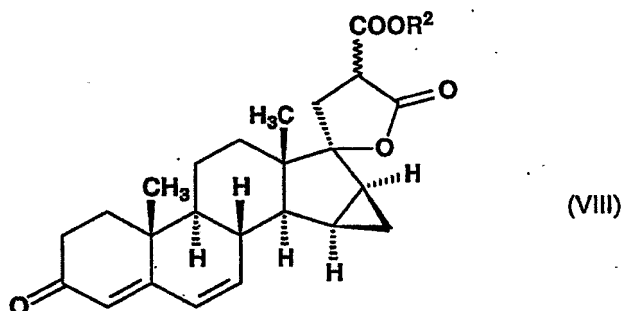


——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出式 (X) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,

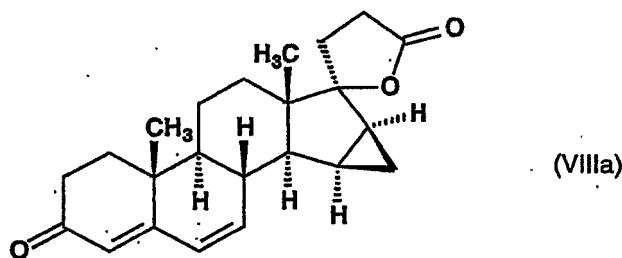


——其中 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——, 由该化合物通过色谱法和重结晶分离式 (I) 的 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯; 或者

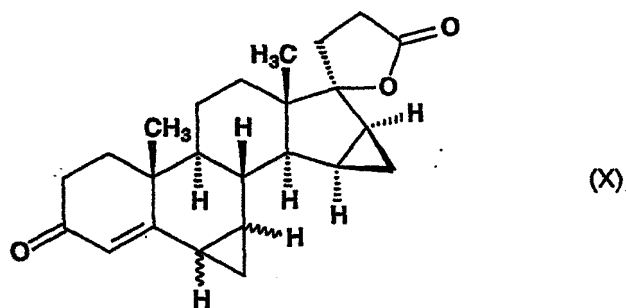
将在二甲基甲酰胺中的通式 (VIII) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4, 6-二烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出分离的式 (VIIIa) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4, 6-二烯-21-羧酸 γ 内酯,



将所述式 (VIIIa) 的化合物与在二甲亚砜中从三甲基氧化铈盐与碱金属氢氧化物原位制备的三甲基氧化铈亚甲基叶立德反应, 以生成式 (X) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,



——其中~键表示 α 和 β 构型——,并且通过色谱法和重结晶从所述式 (X) 的化合物分离式 (I) 的 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯。

2. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于式 (X) 所示的异构体产物——其中~键代表 α 和 β 构型——的色谱法分离在硅胶上进行。

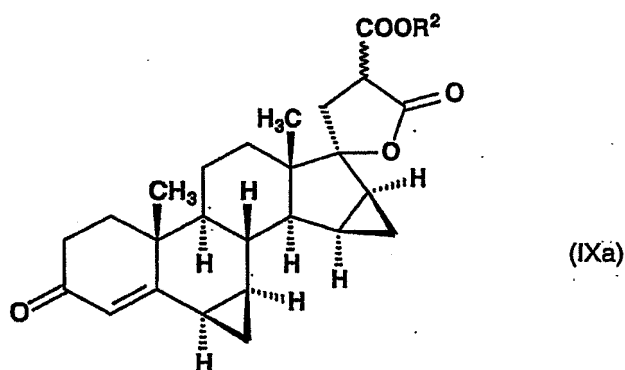
3. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于式 (X) 所示的异构体产物——其中~键代表 α 和 β 构型——的色谱法分离以利用预色谱法和精细色谱法的两步步骤进行。

4. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于式 (X) 所示的异构体产物——其中~键代表 α 和 β 构型——的色谱法分离通过使用由 64 : 18 : 18 体积%的组分组成的环己烷 / 乙酸乙酯 / 丙酮混合物,或由 55 : 35 : 10 体积%的组分组成的环己烷 / 乙酸乙酯 / 乙腈混合物,或由 50 : 30 : 20 体积%的组分组成的环己烷 / 甲基叔丁基醚 / 丙酮混合物,或由 73 : 27 体积%的组分组成的环己烷 / 丙酮混合物作为洗脱液而进行。

5. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于将在所述方法中得到的式 (I) 的屈螺酮从甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙酸乙酯中,包含高达 10 体积%的水的选自甲醇 / 水、乙醇 / 水、丙醇 / 水、异丙醇 / 水的溶剂混合物,或包含高达 50 体积%的丙酮的丙酮 / 二异丙醚混合物,包含高达 50 体积%的乙酸乙酯的环己烷 / 乙酸乙酯混合物,包含高达 10 体积%的二氯甲烷的二氯甲烷 / 二异丙醚混合物,或包含高达 10 体积%的二氯甲烷的二氯甲烷 / 己烷混合物中结晶。

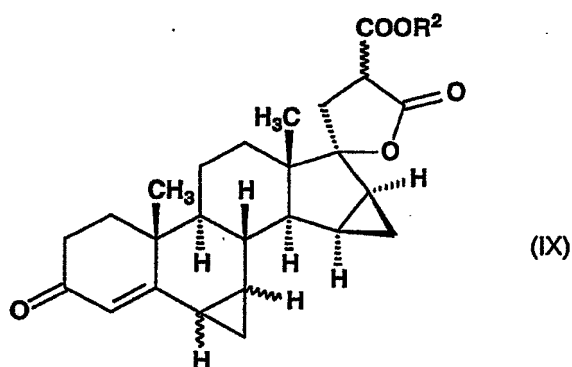
6. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于通式 (IX) 所示的 17-羟基-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯的异构体——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,并且~键表示 α 和 β 构型——的色谱法用由 55 : 45 体积%的组分组成的乙酸乙酯 / 环己烷混合物进行。

7. 通式 (IXa) 的 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



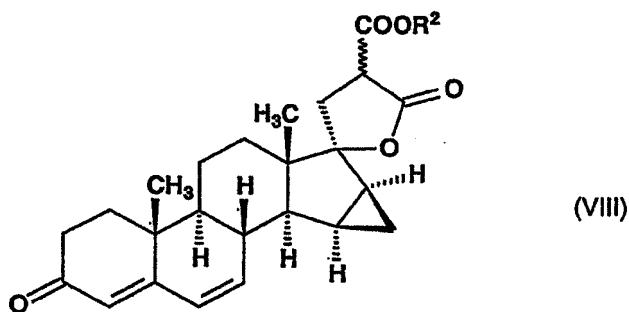
——其中 R^2 为具有 1-4 个碳原子的烷基和 ~ 键表示 α 和 β 构型——。

8. 通式 (IX) 的 17-羟基 -6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基 -3-氧代 -17 α -孕甾 -4-烯 -21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



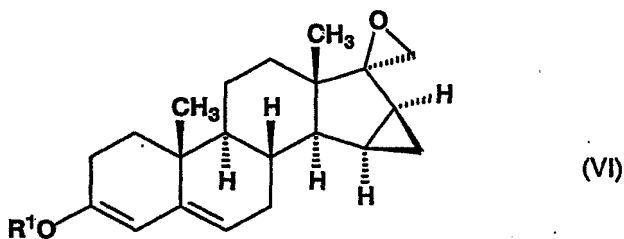
——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 ~ 键表示 α 和 β 构型——。

9. 通式 (VIII) 的 17-羟基 -15 β , 16 β -亚甲基 -3-氧代 -17 α -孕甾 -4, 6-二烯 -21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



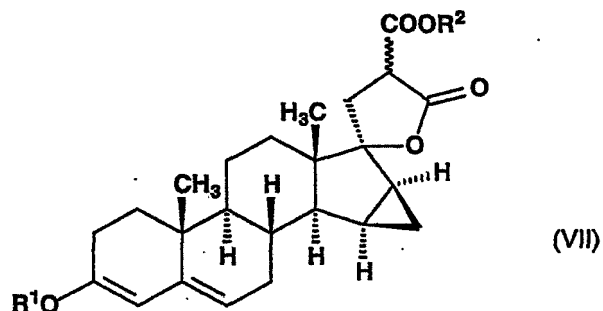
——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 ~ 键表示 α 和 β 构型——。

10. 通式 (VI) 的 15 β , 16 β -亚甲基 -3-烷氧基 -螺 [雄甾 -3, 5-二烯 -17 β 2' -环氧乙烷],



——其中 R^1 代表具有 1-4 个碳原子的烷基——。

11. 通式 (VII) 的 17-羟基-15 β ,16 β -亚甲基-3-烷氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,



——其中 R^1 和 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,并且~键表示 α 和 β 构型。

12. 具有如下结构的中间体:

15 β ,16 β -亚甲基-3-甲氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β ,2'-环氧乙烷];

17-羟基-15 β ,16 β -亚甲基-3-甲氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯;

17-羟基-15 β ,16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯;

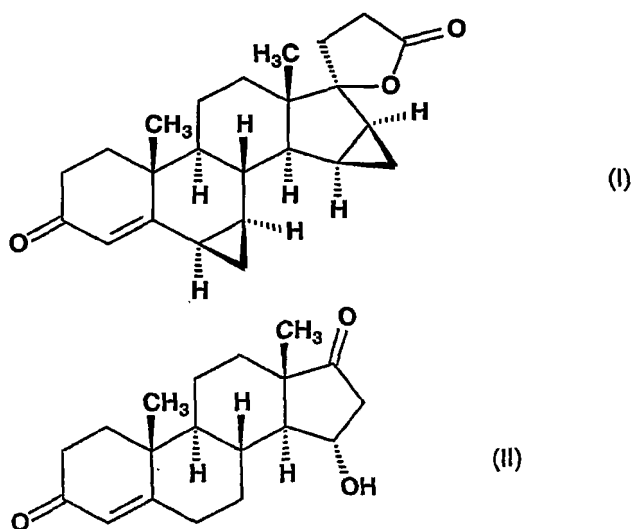
17-羟基-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯;

17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯。

**用于制备 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-17 α -孕甾-4-烯-3-酮-21-羧酸 γ -内酯的方法和
用于该方法的关键中间体**

[0001] 本发明的目的是提供用于从式 (II) 的 15 α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮制备已知的式 (I) 的 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯（下文中：屈螺酮（drospirenone））的方法。

[0002]



[0003] 在治疗中，屈螺酮被用作还具有抗盐皮质激素和抗雄激素作用的合成的孕甾酮，其与乙炔基雌二醇组合，作为口服避孕药以 Yasmin 的名称销售。

[0004] 为了制备式 (I) 的屈螺酮，在化学文献中已知数种方法，它们在所用的原料和反应步骤的顺序方面是不同的。官能团的引入通过已知的化学方法完成。

[0005] 屈螺酮的合成首先公开于德国专利说明书 DE 2,652,761 中。所述合成开始于 3 β -羟基-15 β ,16 β -亚甲基雄甾-5-烯-17-酮，其在四氢呋喃中在锂的存在下与 1-溴-3,3-二甲氧基丙烷反应，随后在 70% 乙酸中进行在位置 17 上的环化以给出“内半缩醛-醚”。存在于所述分子中的羟基和醚基用环己酮在异丙醇铝的存在下氧化，然后通过使用 2N 硫酸将双键异构化以生成 17-羟基-15 β ,16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯。

[0006] 将如此获得的“内酯”在叔丁醇中与氯醌（四氯苯醌）反应以形成“3-氧代-雄甾-4,6-二烯”，其中（通过使用碘化三甲基氧化铈和氢化钠原位产生“亚甲基叶立德（methylide）”）将亚甲基引入到位置 6,7 上给出屈螺酮。

[0007] 为了制备 3 β -羟基-15 β ,16 β -亚甲基雄甾-5-烯-17-酮（用于上述合成的原料），在德国专利说明书 DE 1,593,500 中公开了五步反应途径。

[0008] 第一个屈螺酮的合成典型地通过难以进行的和给出差的收率的反应进行。通过色

谱法完成的中间体和终产品的纯化也给出低的收率（分别为 49%、26% 和 16%）。

[0009] 在德国专利说明书 DE 2,746,298 中描述了也可用于制备屈螺酮的中间体。为了形成双键（其为引入亚甲基所需要的），首先经过微生物方法将羟基引入到所述分子中。将脱氢表雄甾酮——用于所述合成的原料——通过微生物法羟基化给出 $3\beta,7\alpha,15\alpha$ -三羟基雄甾-5-烯-17-酮，其随后在另外的发酵步骤中氧化生成 $7\alpha,15\alpha$ -二羟基雄甾-4-烯-3,17-二酮。用对甲苯磺酸催化剂完成位置 15 上的羟基的消除生成“4,6,15-三烯”。

[0010] 当用乙酸酐在吡啶中将 $7\alpha,15\alpha$ -二羟基衍生物乙酰化时，可在一步中获得 3-乙酰氧基- 7α -羟基-雄甾-5,15-二烯-17-酮。以如上所述的那样将亚甲基引入到位置 15、16 中，并将所获得的化合物通过微生物法氧化。随后消除水，给出 $15\beta,16\beta$ -亚甲基雄甾-4,6-二烯-3,17-二酮。然后以自身已知的方式将在所述甾族化合物的 AB 环中具有“二烯”结构的化合物在原甲酸三烷基酯和对甲苯磺酸催化剂的存在下用乙二醇处理给出缩酮，所述缩酮以如上所述的那样在锂的存在下与二甲氧基溴丙烷反应生成“17-缩醛”，其然后被环化以形成相应的“内半缩醛-甲基醚”，并且将其经历琼斯氧化给出相应的“内酯”。以此方式获得的中间体在位置 6、7 上具有双键，以已知的方式可向该双键引入亚甲基。

[0011] 理论上，在欧洲专利说明书 EP 051,143 及其等同物 (US 4,416,985 和 US 4,614,616) 中描述了另一种合成途径用于制备屈螺酮。该方法还发表于 Angew. Chem. 94, 718-719 (1982) 中。其中的新发现为 $6\beta,7\beta$ -亚甲基通过 Simmons-Smith 反应以立体专一的方式形成。

[0012] 所述方法的原料为 3β -羟基- $15\beta,16\beta$ -亚甲基雄甾-5-烯-17-酮。在 7β 位置上的羟基是在发酵过程中用 *Botryodiplodia malorum* 引入的，将形成的化合物以区域选择性的方式用新戊酸酐在 4-二甲氨基吡啶的存在下酰化，生成相应的 3β -辛戊酰氧基衍生物。将所述的辛戊酰氧基衍生物在 $\text{VO}(\text{丙酮基丙酮})_2$ 催化剂的存在下与叔丁基氢过氧化物反应给出 $5\beta,6\beta$ -环氧衍生物，其随后在二氯甲烷中与三苯基膦和四氯化碳反应，生成 7α -氯衍生物。将所述 7α -氯衍生物在乙酸和四氢呋喃的混合物中与锌反应生成 5β -羟基- $15\beta,16\beta$ -亚甲基- 3β -辛戊酰氧基雄甾-6-烯-17-酮，其然后用氢氧化钾水解，给出 $3\beta,5\beta$ -二羟基- $15\beta,16\beta$ -亚甲基雄甾-6-烯-17-酮。

[0013] 向在位置 6 上具有双键的化合物，在锌的存在下，在乙二醇二甲基醚溶剂中通过使用二碘甲烷将亚甲基引入，并且将如此获得的“ $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -二亚甲基”衍生物在四氢呋喃中在乙醇钾的存在下，在位置 17 上进行丙炔化。将所述的 17α -(3-羟基-1-丙炔基)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -二亚甲基雄甾-3 $\beta,5\beta,17\beta$ -三醇在四氢呋喃、甲醇和吡啶的混合物中在 Pa/CaCO_3 或 Pd/C 催化剂的存在下进行氢化，并将获得的化合物通过在吡啶水溶液中使用三氧化铬在一步中进行氧化、内酯化和脱水。

[0014] 根据 EP 0,051,143，替代辛戊酰氧基保护基团叔丁基二甲基甲硅烷基，二甲基-(3-甲基丁基)-甲硅烷基或三苄基甲硅烷基取代基也是合适的。

[0015] 该合成包含 15 步。在环氧化步骤中，大量使用叔丁基氢过氧化物是危险的。当将锌粉在剧烈搅拌下施加到多相体系中时，需要特殊的装置。高氯酸钠是危险的材料，四氯化碳作为反应物甚至在实验室规模也已经不能使用，而且乙醇钾是易燃的。基于实验，当乙炔基被氢化时，除了完全氢化的产物外，总是还存在部分氢化的混合物存在并且所述的混杂

物只能伴随着有用的化合物大量损失而被分离,无论它是直链的或是环状的。

[0016] EP 075,189 和 US 4,435,327 两篇专利说明书都涉及组合的合成/微生物的方法。用于所述合成的原料同样是脱氢表雄甾酮,其通过发酵步骤 (*Colletotrichum phomodies*) 二羟基化,给出 $3\beta,7\alpha,15\alpha$ -三羟基雄甾-5-烯-17-酮;然后例如在丙酮和二氯甲烷的混合物中通过使用 35% 的高氯酸作为催化剂将在所述化合物位置 7 上的羟基取代基差向异构化;最后将 $3\beta,7\beta,15\alpha$ -三羟基衍生物在 4-二甲基氨基吡啶催化剂的存在下与辛戊酰氯在吡啶中反应给出 $3,15$ -辛戊酰化的衍生物。用于制备所述化合物的备选的方法也被描述了。

[0017] 所述合成的随后的步骤与描述于 EP 051,143 中的那些相同。

[0018] 除了该方法可通过 12 个步骤完成外,其还使用以前提及的反应,这些反应需要不是没有危险的反应物和反应条件。

[0019] 在德国专利说明书 DE 3,626,832 中,公开了用于形成 γ -内酯环的不同的新方法。所述合成开始于 $15\beta,16\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮,其与 2-(1-乙氧基乙氧基)-3-丁烯腈反应,并将获得的“不饱和腈”衍生物在两步中环化以形成 γ -内酯结构。该方法的困难由特殊试剂的合成和在位置 6 上的溴化引起。

[0020] 根据德国专利说明书 DE 1,963,3683 (= US 6,121,465),从已知的中间体,即从 17α -(3-羟基-1-丙炔基)- $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -双亚甲基-雄甾- $3\beta,5\beta,17\beta$ -三醇和 $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -双亚甲基- $5\beta,17\beta$ -二羟基-3-氧代- 17α -孕甾烷-21-羧酸 γ -内酯,通过新的方法制备了屈螺酮。将 17α -(3-羟基-1-丙炔基)- $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -双亚甲基雄甾烷- $3\beta,5\beta,17\beta$ -三醇在四氢呋喃中在钨/碳的存在下氢化,将所获得的“双亚甲基丙醇”悬浮于乙腈中,将该悬浮液加热至 45°C ,然后在水溶液中加入 1 摩尔%的三氯化钨。随后滴加溴化钠水溶液,将该反应混合物在 50°C 保持 2 小时,然后通过萃取法整理。将获得的 $6\beta,7\beta$; $15\beta,16\beta$ -双亚甲基- $5\beta,17\beta$ -二羟基-3-氧代- 17α -孕甾烷-21-羧酸 γ -内酯重结晶,用对甲苯磺酸脱水并通过色谱法纯化。根据所述说明书,氢化和氧化步骤可以 65-72% 的收率进行。该方法最大的优点是使用无毒的铬化合物。然而,在所述方法的前面的步骤中,存在这样几个细节——如上所提及的——难于符合满意的要求并使得该方法规模放大的可能性不确定。

[0021] 在欧洲专利 EP 0,150,702 中,公开了开始于雄甾-4-烯-3,17-二酮的方法。通过发酵步骤制备 15α -羟基衍生物,将所述的化合物苯甲酰化以给出油状产物,该油状产物与从碘化三甲基氧化铈原位制备的三甲基氧化硫亚甲基叶立德反应。从 40g 的 15α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮,在通过色谱法纯化后得到 22.7g 的 $15\beta,16\beta$ -亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮。所述丙炔化反应在乙醇钾的存在下通过将所述化合物与炔丙醇反应而进行。获得了化合物混合物,其中 17β -羟基- 17α -(3-羟基-1-丙炔基)- $15\beta,16\beta$ -亚甲基雄甾-5-烯-3-酮组分的双键在另外的反应步骤中异构化成“3-氧代-雄甾-4-烯”。将所述的“丙炔基”衍生物在三(三苯基膦)钨(I)氯化物催化剂的存在下氢化,通过在吡啶中使用三氧化铬进行内酯环的形成。所获得的“ γ 内酯”与原甲酸三乙酯反应生成在位置 6 上被溴化的 3-乙氧基-17-羟基- $15\beta,16\beta$ -亚甲基- 17α -孕甾-3,5-二烯-21-羧酸 γ 内酯,将获得的油状产物在二甲基甲酰胺中在 100°C 下与溴化锂和碳酸锂反应,在通过色谱法纯化后给出 17-羟基- $15\beta,16\beta$ -亚甲基-3-氧代- 17α -孕甾-4,6-二烯-21-羧

酸 γ 内酯中间体。源于丙炔基化合物的氢化和源于在位置 6 上的溴化的困难如上所述。

[0022] 根据德国专利说明书 DE 1, 920, 145, 从 $15\beta, 16\beta$ -亚甲基雄甾-4-烯-17-酮, 将其用催化量的对甲苯磺酸和 2, 2-二甲氧基丙烷在甲醇的存在下在二甲基甲酰胺中回流而合成 3-甲氧基- $15\beta, 16\beta$ -亚甲基雄甾-3, 5-二烯-17-酮。所述的“3-甲氧基”衍生物可用于合成屈螺酮的中间体。

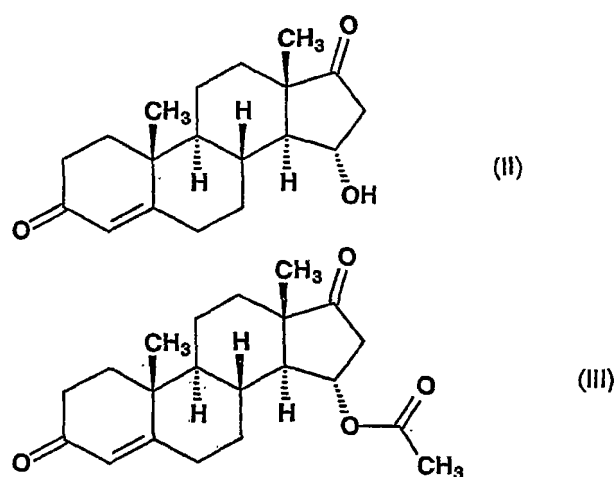
[0023] 根据最近药典 (pharmacopoeial) 的要求, 指定多个试验 (例如 TLC 或 HPLC) 控制药物的纯度, 所述药物仅能包含有限数量的有限的杂质。为了符合这些要求, 知道在所述中间体中存在何种杂质和其中的量是多少是可行的。为了这个目的, 在适当的水平进行所述中间体的分析控制是以良好质量在工业规模下获得药物, 以及确定哪个纯化步骤是必须的或哪个工艺步骤可以结合以使得所述方法有利所必须的。

[0024] 考虑到上述方面, 本发明的发明人的目的是提供适用于工业应用的方法, 其是安全的、没有以前方法的缺点, 并且通过该方法获得的药物是纯的并符合所有药典的要求。下文中所附的是显示以易于采用的形式的总体合成途径的流程图 1/1 (页码为 1/2 和 2/2 页)。

[0025] 本发明的发明人惊奇地发现通过如下步骤可符合所有要求:

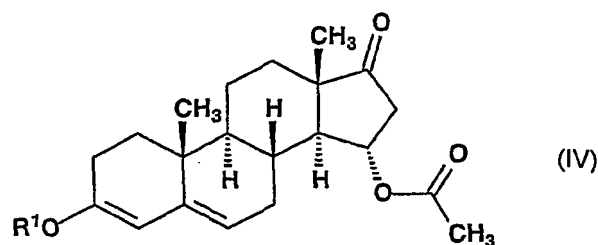
[0026] 将式 (II) 的 15α -羟基-雄甾-4-烯-3, 17-二酮在无水四氢呋喃中在 4-二甲氨基吡啶催化剂的存在下在室温下用乙酸酐乙酰化, 以给出式 (III) 的 15α -乙酰氧基雄甾-4-烯-13, 17-二酮,

[0027]



[0028] 将所述式 (III) 的化合物在无水四氢呋喃中在硫酸催化剂的存在下在 0-10°C 的温度下与包含具有 1 至 5 个碳原子的烷基的三烷氧基原甲酸酯反应, 以生成通式 (IV) 的 15α -乙酰氧基-3-烷氧基-雄甾-3, 5-二烯-17-酮,

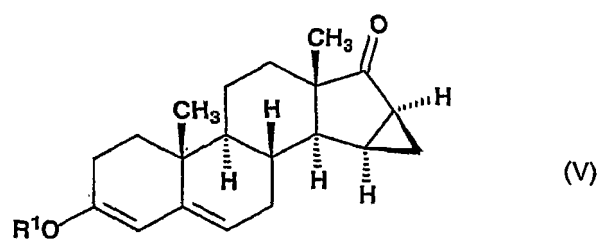
[0029]



[0030] 其中 R¹ 代表具有 1-4 个碳原子的烷基，

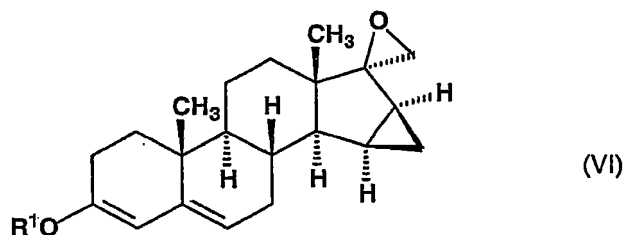
[0031] 将所述的通式 (IV) 的化合物与在二甲亚砜中从三甲基氧化硫盐 (trimethylsulfoxonium salt) 与碱金属氢氧化物原位制备的三甲基氧化硫亚甲基叶立德 (trimethylsulfoxonium methyllide) 反应, 以给出通式 (V) 的 15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮,

[0032]



[0033] 将所述的通式 (V) 的化合物——其中 R¹ 代表具有 1-4 个碳原子的烷基——在二甲亚砜中在叔丁醇钾的存在下在 15-25°C 的温度下与碘化三甲基氧化硫反应, 以给出通式 (VI) 的 15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β 2'-环氧乙烷],

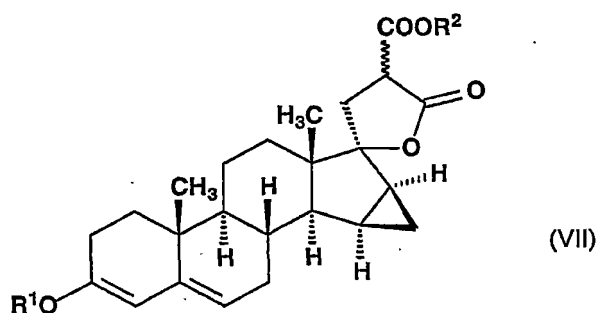
[0034]



[0035] 其中 R¹ 代表具有 1-4 个碳原子的烷基，

[0036] 将所述的式 (VI) 的化合物在乙醇中在乙醇钠的存在下在沸腾下与二(C₁₋₄烷基)丙二酸酯反应, 以生成通式 (VII) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

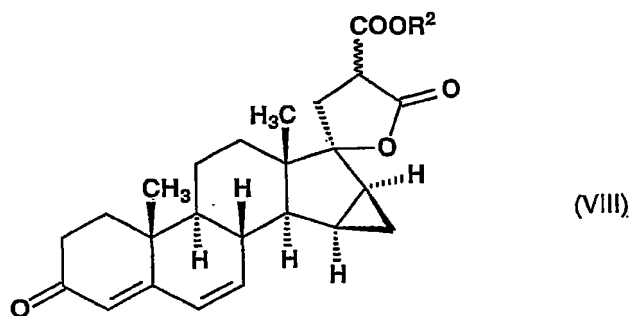
[0037]



[0038] 其中 R¹ 和 R² 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 ~ 键表示 α 和 β 构型,

[0039] 将所述的通式 (VII) 的化合物在丙酮中用四氯苯醌脱氢化,以给出通式 (VIII) 的 17-羟基-15 β ,16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

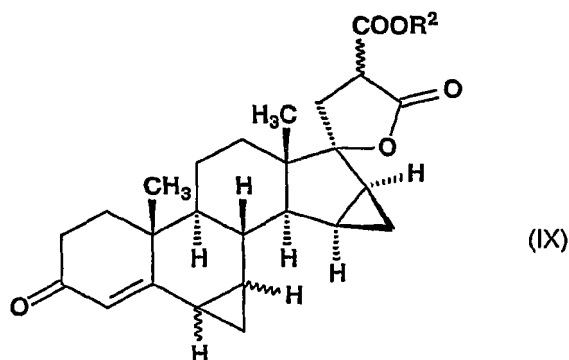
[0040]



[0041] 其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基,并且~键表示 α 和 β 构型,

[0042] 将所述的通式 (VIII) 的化合物与在二甲亚砜中从三甲基氧化铈盐与碱金属氢氧化物原位制备的亚甲基三甲基氧化铈反应,以给出通式 (IX) 的 17-羟基-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

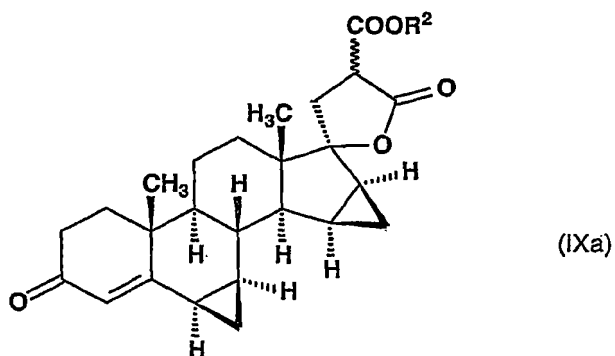
[0043]



[0044] 其中 R^2 为具有 1-4 个碳原子的烷基,并且~键表示 α 和 β 构型,

[0045] 通过色谱法和重结晶从所述通式 (IX) 化合物中任一种中分离 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯 (通式 (IXa) 的异构体), ——在通式 (IXa) 中, R^2 和~键为如上所定义的——

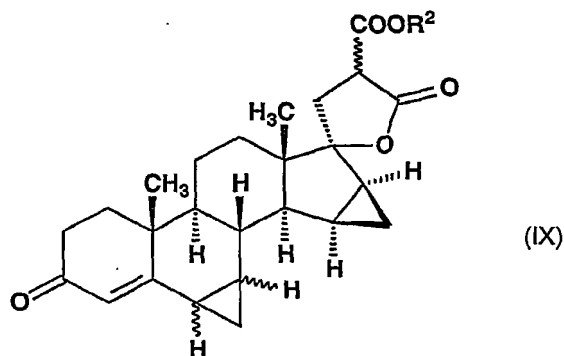
[0046]



[0047] 并且将在二甲基甲酰胺中的所述通式 (IXa) 的异构体在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出被分离的式 (I) 的 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,

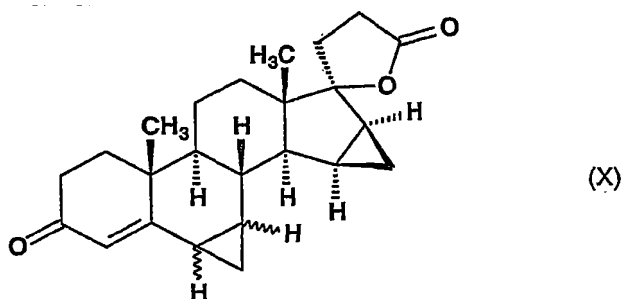
[0048] 或者将在二甲基甲酰胺中的通式 (IX) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

[0049]



[0050] ——其中 R² 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 ~ 键表示 α 和 β 构型——在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出式 (X) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,

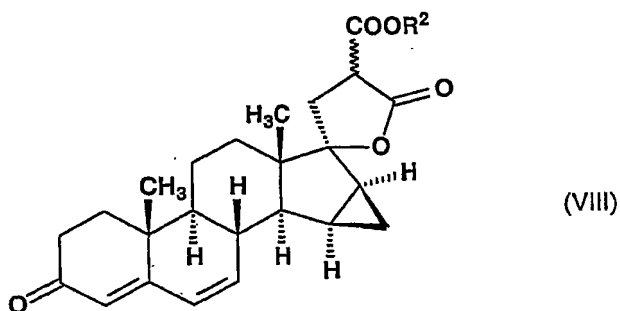
[0051]



[0052] ——其中 ~ 键表示 α 和 β 构型——, 由该化合物通过色谱法和重结晶分离式 (I) 的 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯; 或者

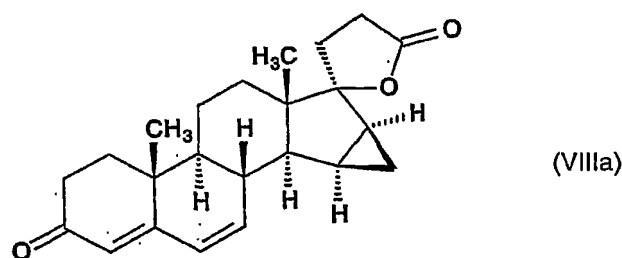
[0053] 将在二甲基甲酰胺中的通式 (VIII) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4, 6-二烯-21, 21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,

[0054]



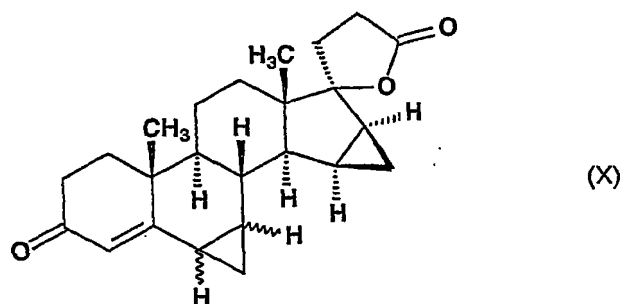
[0055] ——其中 R^2 代表具有 1-4 个碳原子的烷基, 并且 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——在反应混合物的沸点附近温度下脱羧, 以给出分离的式 (VIIIa) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4, 6-二烯-21-羧酸 γ 内酯,

[0056]



[0057] 将所述通式 (VIIIa) 的化合物与在二甲亚砆中从三甲基氧化铊盐与碱金属氢氧化物原位制备的亚甲基三甲基氧化铊反应, 以生成通式 (X) 的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,

[0058]



[0059] ——其中 $\sim$ 键表示 α 和 β 构型——, 并且通过色谱法和重结晶从所述式 (X) 的化合物分离式 (I) 的 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯。

[0060] 根据本发明, 优选将式 (II) 的 15 α -羟基-雄甾-4-烯-3, 17-二酮 (Chem. Ind. 1956, 111) 在无水四氢呋喃中在 4-二甲氨基吡啶的存在下在低于 40°C 的温度下与乙酸酐反应, 反应完成后, 将该反应混合物加入水中, 当沉淀足够稠密时将其过滤, 洗涤至没有母液并干燥。在易于操作和易于规模放大至任何合理的大小的方法中获得的 15 α -乙酰氧基-雄甾-4-烯-3, 7-二酮的收率为 88%。所获得的化合物可不用纯化而用于下一反应步骤。

[0061] 然后将式 (III) 的 15 α -乙酰氧基-雄甾-4-烯-3, 17-二酮溶解于无水四氢呋喃中, 将该溶液冷却至 0°C 并在硫酸催化剂的存在下优选与原甲酸三甲酯或三乙酯反应。当该反应完成时, 向该溶液中加入吡啶并使用溶剂置换技术将四氢呋喃蒸除 (THF 被换成乙腈)。将结晶产品过滤并干燥。获得的 15 α -乙酰氧基-3-烷氧基-雄甾-3, 5-二烯-17-酮——其中 R_1 为甲基或乙基——(通式 (IV)) 的收率为 95%。

[0062] 将通式 (IV) 的 15 α -乙酰氧基-3-烷氧基-雄甾-3, 5-二烯-17-酮用在溶剂中从碘化三甲基氧化铊和氢氧化钾原位制备的试剂处理, 将该反应混合物搅拌 6 小时, 然后加到水中。将沉淀过滤, 洗涤除去母液并干燥。

[0063] 将获得的 15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮(通式(V), 其中 R 代表甲基或乙基)溶解于无水二甲亚砜中,并在氮气气氛中与碘化三甲基氧化铊和叔丁醇钾在 18-22°C 下反应。在约 1.5 小时的反应时间后,将所述溶液加入水中,将形成的沉淀过滤、洗涤以除去母液、干燥和通过在甲醇中搅拌纯化。

[0064] 将获得的 15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β , 2'-环氧乙烷](通式(VI), 其中 R¹ 代表甲基或乙基)在氮气气氛中加入到包含由钠和乙醇原位制备的乙醇钠、以及丙二酸二乙酯或丙二酸二甲酯的溶液(所述溶液预先回流 30 分钟)中,并在 55-60°C 下反应 6 小时。然后将该溶液冷却至室温,用乙酸中和并用水稀释。将形成的沉淀洗涤至中性,然后干燥。

[0065] 将在前述步骤中获得的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-烷氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯(通式(VII)的化合物,其中 R¹ 和 R² 代表甲基或乙基)在丙酮水溶液中进行剧烈搅拌下在氮气气氛下在室温下与四氯苯醌反应。反应完成后,用焦亚硫酸钠水溶液分解过量的苯醌,并且从该水溶液中真空下除去丙酮。将目标化合物用二氯甲烷萃取,将有机相洗涤和干燥,然后将溶剂蒸发。向残余物中加入甲醇,将所述甲醇再次蒸发并通过过滤分离剩余的产物,生成通式(VIII)的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯,其中 R² 代表甲基或乙基。

[0066] 将获得的通式(VIII)的“内酯”在氮气气氛中与在二甲亚砜中从碘化三甲基氧化铊和氢氧化钾原位制备的三甲基氧化铊亚甲基叶立德反应。将该反应混合物在室温下搅拌 24 小时,然后加入到含有盐酸的水中。将形成的沉淀过滤、洗涤至中性并在大气中干燥。

[0067] 利用硅胶柱通过预色谱分离和精细色谱分离步骤(例如描述于实施例 8 中)纯化式(IX)的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯混合物,并且将获得的在位置 6,7 上已经是 β 构型的带有 β -亚甲基基团的通式(IXa)的化合物脱羧,以给出屈螺酮。

[0068] 在本发明的另一个实施方案中,首先将通式(IX)的异构混合物脱羧,以给出经过色谱法的通式(X)的“6 α , 7 α 和 6 β , 7 β ”亚甲基异构体混合物。

[0069] 异构体混合物,通式(IX)或(IXa)的任一种,的脱羧以相同的方式进行:将该混合物在包含氯化钠和一些水的二甲基甲酰胺中在氮气气氛中回流 8 小时。然后将该溶液冷却至室温,用水稀释并将沉淀的产物用二氯甲烷萃取。从萃取液中通过在常压下蒸馏除去二氯甲烷,而将二甲基甲酰胺在 13.3Pa (0.1mmHg) 蒸除。将残余物在水中研磨,过滤,洗涤以除去母液并干燥。

[0070] 将获得的式(X)的 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯利用 Kieselgel Si60 (0.040-0.063mm; Merck) 和 1 : 1 的乙酸乙酯 / 环己烷混合物进行柱色谱分离。合并相同组成的流分,将溶剂蒸发并向残余物中加入环己烷。将残余物过滤并在真空下干燥。将柱子用丙酮再生,然后用环己烷 / 丙酮混合物(比例 73 : 27)老化,并通过使用相同比例的混合物将预色谱分离的产物在 90 分钟间隔下重复加入 2g 部分再次经历色谱分离。合并相同组成的流分,通过蒸馏除去溶剂并将残余物从比例为 10 : 90 (v/v) 的二氯甲烷 / 二异丙醚混合物中结晶。

[0071] 在另一个实施方案中,将通式(VIII)的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧

代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸烷基酯 γ 内酯脱羧。将所述化合物在包含氯化钠和一些水的二甲基甲酰胺中在氮气气氛中回流 8 小时。然后将该溶液冷却至室温,用水稀释并将沉淀的产物用二氯甲烷萃取。从萃取液中通过常压蒸馏除去二氯甲烷,而将二甲基甲酰胺在 13.3Pa(0.1mmHg)下蒸除。将残余物在水中研磨,过滤,洗涤以除去母液并干燥。获得式(VIIIa)的 17-羟基-15 α ,16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21-羧酸 γ 内酯,其与原位制备的亚甲基三甲基氧化铈反应,给出式(X)的 17-羟基-6 ξ ,7 ξ ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ 内酯,从该化合物如上所述地制备式(I)的化合物。

[0072] 本发明的创造性步骤由如下特征支持:

[0073] a) 合成的原料(15 α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮)可从雄甾-4-烯-3,17-二酮通过发酵步骤容易地制备。

[0074] b) 本发明的发明人的方法包含 8 步,而本领域中其它已知的方法分别包含例如 15、12 和 10 步。

[0075] c) 根据本发明以非常好的收率获得中间体。在实施例 1 中,收率为 88%,在实施例 2 中,95%,在实施例 3 中,76%,在实施例 4 中,95.7%,实施例 5,83.1%,在实施例 6 中,77.2%,在实施例 7 中 94.6%,和在实施例 9 中,79.8%。在现有技术中已知的方法具有非常低的收率。

[0076] d) 与现有技术已知的方法相对照,在本发明的发明人的方法中,本发明的发明人既没有使用已经禁止的试剂(例如四氯化碳),也没有使用其它有害的材料(例如叔丁基氢过氧化物,乙醇钠,氢化钠,丁基锂和高氯酸钠)。在本发明的发明人的方法中不需要特殊的装置,而例如使用锌的那些需要特殊的搅拌器用于在多相体系中用于进行反应。

[0077] e) 在本发明的发明人的方法中获得的中间体易于纯化或可不用纯化用于下一反应步骤。

[0078] f) 在本发明的发明人的方法中战略上重要的中间体是新的。这些新的化合物为通式(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)和(IXa)的化合物。

[0079] g) 甚至在制备已知的中间体的情况下,本发明的发明人致力于使用比在化学文献中已知的那些方法更简化的方法和致力于获得更好的收率。例如以易于规模放大的可良好重现的方式制备 15 α -乙酰氧基-雄甾-4-烯-3,17-二酮的收率为 88%,而在文献中给出 62%的收率。

[0080] h) 在最后的合成步骤中,所述产品混合物通过组合预色谱法和精细色谱法以 45%的收率分离,其中所述收率与在德国专利说明书中 DE2,652,751 中给出的 16%相比是优异的结果。

[0081] 通过如下非限制性的实施例说明本发明。

[0082] 实施例 1

[0083] 5 α -乙酰氧基-雄甾-4-烯-3,7-二酮

[0084] 将 84.5kg 的 15 α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮在氮气气氛下在剧烈搅拌下在室温下悬浮于 270ml 无水四氢呋喃中,然后加入 0.5g 的 4-甲基氨基吡啶。向该悬浮液中加入 42.25ml 乙酸酐,同时将温度保持在低于 40 $^{\circ}\text{C}$ 。在反应过程中,该混合物变澄清。在完成加入乙酸酐后,将该反应混合物搅拌 30 分钟,然后缓慢加入到 2700ml 水中并继续搅拌 2

小时,直至形成的沉淀变稠密。将沉淀物过滤,用数份水洗涤直至其为中性,并干燥至恒重。如此获得的标题化合物可不用进一步纯化而用于下一反应步骤中。

[0085] 收率:84.5g(88%)

[0086] 熔点:149-151℃。

[0087] $[\alpha]_D^{25} = +176^\circ$ ($c = 1\%$, 乙醇)。

[0088] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:1.00(3H, s, 18-Me);1.05(1H, m, H-9);1.22(3H, d, 19-Me);1.61(1H, t, H-14);1.94(1H, m, H-8);2.02&3.17(2H, dd&dd, H-16);2.05(3H, s, O-CO-CH₃);5.24(1H, m, H-15);5.75(1H, m, H-4)。

[0089] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:15.2(C-18);17.5(C-19);21.2(-O-CO-CH₃);35.2(C-8);43.4(C-16);53.6(C-9);53.8(C-14);71.6(C-15);124.1(C-4);169.6(C-5);170.7(-O-CO-CH₃);199.0(C-3);214.3(C-17)。

[0090] 实施例 2

[0091] 15 α -乙酰氧基-3-甲氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮

[0092] 将 84.5g 的 15 α -乙酰氧基-雄甾-4-烯-3,7-二酮在氮气氛下在搅拌下溶解于 500ml 无水四氢呋喃中。将该溶液冷却至 0℃并顺序加入 40ml 原甲酸三甲酯和 8.5ml 包含 1 体积%的硫酸的四氢呋喃。将该反应混合物在 0-2℃下搅拌 5 小时,此时加入 27ml 吡啶并持续搅拌另外 20 分钟。将四氢呋喃通过蒸馏除去,并持续由乙腈替代直至获得原始体积的三分之一。剩余的乙腈包含冷却至 0℃的结晶悬浮液,过滤,用冷却至 0℃的乙腈洗涤以除去母液并在 40℃温度下真空下干燥至恒重,生成 83.5g(95%)的标题化合物。

[0093] 熔点:206-211℃。

[0094] $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ ($c = 1\%$, 二噁烷)。

[0095] $[\alpha]_D^{25} = -13.5^\circ$ ($c = 0.5\%$, 氯仿)。

[0096] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:0.99(3H, s, 18-Me);1.00(1H, m, H-9);1.13(1H, m, H-9);1.66(1H, t, H-14);2.02&3.14(2H, dd&dd, H-16);2.05(1H, m, H-8);2.07(3H, s, -O-CO-CH₃);3.58(3H, s, -O-CH₃);5.13(H, m, H-4);5.20(1H, m, H-6);5.26(1H, m, H-15)。

[0097] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:15.0(C-18);19.0(C-19);21.2(-O-CO-CH₃);31.6(C-8);43.4(C-16);48.0(C-9);54.3(-O-CH₃);54.4(C-14);72.2(C-15);98.3(C-4);117.4(C-6);140.5(C-5);155.4(C-3);170.8(-O-CO-CH₃);214.9(C-17)。

[0098] 实施例 3

[0099] 15 α ,16 β -亚甲基-3-甲氧基雄甾-3,5-二烯-17-酮

[0100] 将 64.8g 的碘化三甲基氧化铈在氮气氛下用搅拌溶解于 900ml 二甲亚砜中,并在 25-30℃下向该溶液中加入 27.55g 氢氧化钾。将反应混合物搅拌 1 小时,然后加入 81.1g 的 15 α -乙酰氧基-3-甲氧基-雄甾-3,5-二烯-17-酮,并在 25-30℃下继续搅拌直至反应完成(约另外 6 小时)。将该溶液缓慢加入到 4500ml 水中,将沉淀通过搅拌变密实(30 分钟),过滤,用水洗涤至其为中性,并在低于 40℃的温度下真空干燥至恒重。从甲醇中结晶标题化合物。

[0101] 收率:53.8g(76%)

[0102] 熔点:159–161℃。

[0103] $[\alpha]_D^{25} = -177.6^\circ$ ($c = 1\%$, 二噁烷)。

[0104] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:1.00(6H, s, 18-Me&19-Me);1.12&1.64(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2));1.15(1H, m, H-9);1.74(1H, m, H-16);1.97(1H, m, H-15);1.98(1H, m, H-8);2.00(1H, m, H-14);3.58(3H, m, -O- CH_3);5.16(1H, d, H-4);5.29(1H, m, H-6)。

[0105] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:17.1(CP(15 β , 16 β)(CH_2));18.9(C-19);20.1(C-18);22.1(C-15);25.8(C-16);30.4(C-8);49.3(C-9);52.4(C-14);54.3(-O- CH_3);98.4(C-4);117.3(C-6);141.5(C-5);155.5(C-3);216.5(C-17)。

[0106] 实施例 4

[0107] 15 β , 16 β -亚甲基-3-甲氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β 2'-环氧乙烷]

[0108] 将 50g(0.16mol) 的 15 β , 16 β -亚甲基-3-甲氧基雄甾-3,5-二烯-17-酮在氮气氛围下用搅拌溶解于 500ml 无水二甲亚砜中, 并将该溶液冷却至 18–22℃, 加入 71.4g(0.35mol) 的碘化三甲基氧化铈, 然后分批加入 50g(0.446mol) 叔丁醇钾, 同时将温度保持在相同水平上。将该混合物搅拌 1.5 小时, 缓慢加入到 5l 水中, 将形成的沉淀过滤, 用 200ml 水洗涤 3 次直至中性, 并在低于 40℃ 的温度下真空干燥至恒重, 生成 51.86g 粗产物, 该粗产物在 260ml 甲醇中用搅拌纯化。

[0109] 收率:50.0g(95.71%)

[0110] 熔点:163–165℃。

[0111] $[\alpha]_D^{25} = -149.18^\circ$ ($c = 1\%$, 氯仿)。

[0112] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:0.48&1.25(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2));0.96(3H, s, 18-Me);0.99(3H, s, 19-Me);1.04(1H, m, H-16);1.10(1H, m, H-9);1.47(1H, m, H-15);1.89(2H, m, H-8&H-14);2.84&2.95(2H, d&d, oxiran(CH_2));3.58(3H, m, -O- CH_3);5.16(1H, m, H-4);5.29(1H, m, H-6)。

[0113] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:9.6(CP(15 β , 16 β)(CH_2));17.2(C-15);18.7(C-16);18.9(C-19);20.4(C-18);30.9(C-8);49.1(C-9);53.1(oxiran(CH_2));54.3(-O- CH_3);54.6(C-14);71.6(C-17);98.5(C-4);117.9(C-6);141.3(C-5);155.4(C-3)。

[0114] 实施例 5

[0115] 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-甲氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯

[0116] 将 2.3g(0.1mol) 钠块在氮气氛围下加入到 230ml 乙醇中, 剧烈搅拌约 40 分钟。向该原位制备的乙醇钠溶液中加入 23ml(0.152mol) 二乙基丙二酸酯, 将该溶液回流 30 分钟, 然后将温度降低至 55–60℃ 并加入 23g(70.45mmol) 的 15 β , 16 β -亚甲基-3-甲氧基-螺[雄甾-3,5-二烯-17 β 2'-环氧乙烷], 并将该混合物回流 8 小时直至该反应完成。将该溶液冷却至室温, 用 6ml 乙酸(0.105mol) 将 pH 调节至 7, 加入 100ml 水, 将形成的细沉淀过滤并用水洗涤至中性。将该潮湿的沉淀通过在 150ml 甲醇中搅拌纯化, 用 20ml 冷却至 0℃ 的甲醇洗涤两次以除去母液, 过滤并在低于 40℃ 的温度下真空干燥至恒重, 生成 25.8g(83.12%) 标题化合物。

[0117] 熔点:152-155℃。

[0118] $[\alpha]_D^{25} = -109.7^\circ$ ($c = 0.5\%$, 吡啶)

[0119] 该产物包含以约 2 : 1 摩尔比的两种异构体。

[0120] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :0.48&1.26/0.45&1.24(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;0.991/1.01(3H, s, 19-Me) ;0.994/1.06(3H, s, 18-Me) ;1.08(1H, m, H-9) ;1.321/1.322(3H, t, -O- CH_2 - CH_3) ;1.34/1.33(1H, m, H-16) ;1.43/1.41(1H, m, H-15) ;1.66/1.70(1H, m, H-14) ;1.90/1.94(H-1, m, H-8) ;2.57&2.68/2.29&2.86(2H, m&m, H-20) ;3.58(3H, m, -O- CH_3) ;3.62/3.87(1H, m, H-21) ;4.27(2H, m, -O- CH_2 - CH_3) ;5.15(1H, m, H-4) ;5.27(1H, m, H-6)。

[0121] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :10.0/9.1(CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;14.1(-O- CH_2 - CH_3) ;16.7/17.1(C-15) ;18.88/18.16(C-19) ;19.7/20.1(C-18) ;24.6/23.6(C-16) ;30.77/30.85(C-8) ;34.9/33.9(C-20) ;47.4/47.5(C-21) ;48.6/48.7(C-9) ;52.3/53.1(C-14) ;54.312/54.303(-O- CH_3) ;62.12/62.07(-O- CH_2 - CH_3) ;95.5/95.7(C-17) ;98.5(C-4) ;117.5(C-6) ;141.2/141.34(C-5) ;155.46/155.50(C-3) ;168.05/168.06(-CO-O- CH_2 - CH_3) ;171.5/171.3(C-22)。

[0122] 实施例 6

[0123] 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯

[0124] 将 12g(27.23mmol) 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-甲氧基-17 α -孕甾-3,5-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯在氮气氛下在剧烈搅拌下在室温下溶解于 300ml 丙酮中,加入 36ml 水和 7.2g(29.28mmol) 四氯苯醌并将该反应混合物搅拌 4 小时,此时反应完成。通过加入溶解于 200ml 水的 16g 焦亚硫酸钠分解过量的四氯苯醌,并将该混合物搅拌 0.5 小时。通过减压蒸馏除去丙酮溶剂。向该残余物中加入 240ml 二氯甲烷,沉淀的“氢醌”通过过滤除去并将其悬浮与 50ml 二氯甲烷中洗涤。合并二氯甲烷溶液,用 80ml 的 10%氢氧化钠溶液萃取,用水洗涤以使其为中性,并且然后蒸除二氯甲烷。向该残余物中重复两次加入 100-100ml 甲醇,同样通过蒸馏除去甲醇。将残余物与 30ml 甲醇一起搅拌 30 分钟,结晶的物质用 10ml 冷却至 0℃的甲醇洗涤两次以除去母液,并在低于 40℃的温度下真空干燥至恒重,生成 8.93g(77.25%) 的标题化合物。

[0125] 熔点:158-161℃

[0126] $[\alpha]_D^{25} = -17.0^\circ$ ($c = 1\%$, 氯仿)

[0127] 该产物包含以约 4 : 1 摩尔比的两种异构体。

[0128] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :0.60&1.35/0.56&1.34(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;1.06/1.12(3H, s, 18-Me) ;1.13/1.14(3H, s, 19-Me) ;1.26(1H, m, H-9) ;1.32(3H, t, -O- CH_2 - CH_3) ;1.35/1.42(1H, m, H-16) ;1.58/1.56(1H, m, H-15) ;1.82/1.85(1H, m, H-14) ;2.44/2.50(H-1, m, H-8) ;2.63/2.29&2.86(2H, m&m, H-20) ;3.60/3.88(1H, m, H-21) ;4.27(2H, m, -O- CH_2 - CH_3) ;5.71(1H, m, H-4) ;6.20(1H, m, H-6) ;6.34(1H, m, H-7)。

[0129] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :10.4/9.5(CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;14.11/14.12(-O- CH_2 - CH_3) ;16.23/16.6(C-15) ;16.28/16.25(C-19) ;

19.7/20.1 (C-18) ; 24.9/23.9 (C-16) ; 34.8/33.7 (C-20) ; 36.39/36.37 (C-8) ; 47.25/47.29 (C-21) ; 49.6/50.3 (C-14) ; 51.0/51.1 (C-9) ; 62.22/62.16 (-O-CH₂-CH₃) ; 94.8/94.9 (C-17) ; 124.18/124.13 (C-4) ; 128.66/128.64 (C-6) ; 139.4/139.7 (C-7) ; 162.9/163.1 (C-5) ; 167.82/167.86 (-CO-O-CH₂-CH₃) ; 171.2/171.0 (C-22) ; 199.2/199.3 (C-3).

[0130] 实施例 7

[0131] 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯 (粗乙酯基-屈螺酮)

[0132] 将 20g (90.88mmol) 碘化三甲基氧化铈在氮气氛围中用剧烈搅拌溶解于 400ml 二甲亚砜中,然后在 25-30°C 下加入 5g (89.28mmol) 的氢氧化钾并将该溶液搅拌 10 分钟。加入 8g (18.84mmol) 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯,并将该混合物在室温下搅拌 24 小时,然后缓慢加入到水 (4l) 和浓盐酸 (10ml) 的混合物中。将形成的沉淀在 0.5 小时后过滤,用数份水洗涤直至其为中性,并在低于 40°C 的温度下真空干燥至恒重,生成 7.82g (94.67%) 的标题化合物。

[0133] 熔点: 125/135-140°C

[0134] $[\alpha]_D^{25} = -87.33^\circ$ (c = 0.5%, 氯仿)。

[0135] 实施例 8

[0136] 17-羟基-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯 (乙酯基-屈螺酮)

[0137] 将 3g 粗乙酯基-屈螺酮进行柱色谱分析;使用 68g 硅胶 Si60 (0.040-0.063mm; 制造商: Merck) 和体积比为 55 : 45 的乙酸乙酯 / 环己烷混合物。将具有大概相同的组成的和富含乙酯基-屈螺酮的流分合并并通过蒸馏除去洗脱液。将柱子用丙酮再生,用体积比为 3 : 1 的环己烷 / 丙酮混合物老化,然后将如上获得的 2g 残余物以 0.67g 的部分 (利用如上的相同的洗脱液) 进行色谱分离,所述色谱分离通过将所述部分在 90 分钟的间隔下注入柱子中进行。通过 TLC 监测流分,合并那些包含大于 95% 乙酯基-屈螺酮的流分,蒸发并且从残余物中将乙醇蒸除并且最后将残余物从 30 : 70 体积比的乙醇 / 蒸馏水混合物中结晶,生成 0.76g 固体,其包含大于 96% 的乙酯基-屈螺酮 (HPLC)。

[0138] 熔点: 106-108°C

[0139] 由于乙氧基羰基基团可以两种立体排列存在,因此该产物包含以约 3 : 2 的摩尔比的两异构体。

[0140] ¹H NMR {500MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} : 0.58&1.36/0.54&1.33 (2H, m&m, CP (15 β , 16 β) (CH₂)) ; 0.87&1.20 (2H, m&m, CP (6 β , 7 β) (CH₂)) ; 0.98/1.04 (3H, s, 18-Me) ; 1.10/1.11 (3H, d, 19-Me) ; 1.12 (1H, m, H-9) ; 1.33 (3H, t, -O-CH₂-CH₃) ; 1.41/1.43 (1H, m, H-16) ; 1.49 (1H, m, H-7) ; 1.63/1.61 (1H, m, H-15) ; 1.64 (1H, m, H-6) ; 1.77/1.82 (1H, m, H-8) ; 1.94/1.97 (1H, m, H-14) ; 2.64/2.32&2.87 (2H, m&m, H-2) ; 3.60/3.89 (1H, m, H-21) ; 4.28 (2H, m&m, -O-CH₂-CH₃) ; 6.03 (1H, m, H-4)。

[0141] ¹³C NMR {125MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} : 10.4/90.5 (CP (15 β , 16 β) (CH₂)) ; 14.11/14.12 (-O-CH₂-CH₃) ; 16.8/17.2 (C-15) ; 17.64/17.59 (C-19) ; 18.76/18.78 (CP (6 β , 7 β) (CH₂)) ; 18.98/18.95 (C-6) ; 19.62/19.73 (C-7) ;

19.62/20.0 (C-18) ;24.7/23.7 (C-16) ;34.292/34.285 (C-8) ;34.8/33.7 (C-20) ;
47.3/47.1 (C-21) ;51.63/51.66 (C-9) ;51.66/52.4 (C-14) ;62.2/62.1 (-O-CH₂-CH₃) ;
95.0/95.1 (C-17) ;125.91/125.90 (C-4) ;167.88/167.92 (-CO-O-CH₂-CH₃) ;
170.9/171.03 (C-5) ;171.2/171.04 (C-22) ;197.7/197.8 (C-3).

[0142] 将具有近似相同质量的并富含 6 α , 7 α -异构体的流分合并并蒸发。将残余物从 1 : 10 体积%的乙醇 / 水中结晶。

[0143] ¹H NMR {500MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :0.54&1.33/0.51&1.30 (2H, m&m, CP (15 β , 16 β) (CH₂)) ;0.56&0.94 (2H, m&m, CP (6 α , 7 α) (CH₂)) ;0.81 (1H, m, H-9) ;1.05/1.11 (3H, s, 18-Me) ;1.15/1.16 (3H, s, 19-Me) ;1.32 (3H, t, -O-CH₂-CH₃) ;
1.39/1.37 (1H, m, H-16) ;1.52 (1H, m, H-7) ;1.58/1.56 (1H, m, H-15) ;1.71/1.73 (1H, m, H-14) ;1.82 (1H, m, H-6) ;2.23/2.29 (1H, m, H-8) ;2.63/2.31&2.84 (2H, m&m, H-20) ;
3.59/3.88 (1H, m, H-21) ;4.27 (2H, m, -O-CH₂-CH₃) ;5.96 (1H, m, H-4)

[0144] ¹³C NMR {125MHz, CDCl₃(TMS), δ (ppm) [主峰 / 次峰]} :8.56/8.52 (CP (6 α , 7 α) (CH₂)) ;10.1/9.2 (CP (15 β , 16 β) (CH₂)) ;14.1 (-O-CH₂-CH₃) ;14.5/14.6 (C-7) ;
15.7 (C-6) ;16.5/16.9 (C-15) ;17.1 (C-19) ;19.9/20.4 (C-18) ;24.6/23.6 (C-16) ;
30.4/30.3 (C-8) ;34.9/33.7 (C-20) ;41.93/41.89 (C-9) ;47.28/47.34 (C-21) ;
50.4/51.1 (C-14) ;62.18/62.12 (-O-CH₂-CH₃) ;95.13/95.23 (C-17) ;126.90/126.87 (C-4) ;
167.88/167.93 (-CO-O-CH₂-CH₃) ;171.26/171.44 (C-5) ;171.26/171.07 (C-22) ;
197.77/197.85 (C-3)

[0145] 实施例 9

[0146] 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ;15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-羧酸 γ -内酯 (粗屈螺酮)

[0147] 将 4.8g (10.94mmol) 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ;15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21, 21-二羧酸乙酯 γ -内酯在氮气氛围中用剧烈搅拌溶解于二甲基甲酰胺 (15ml) 中。向该溶液中加入 2g 氯化钠和 0.4ml 水, 将该混合物回流 8 小时, 然后冷却至室温并用 100ml 水稀释。将所获得的粘稠产物溶解于 100ml 二氯甲烷中, 用 15ml 饱和氯化钠萃取并将二氯甲烷通过蒸馏除去。从该残余物中将剩余的二甲基甲酰胺在 13.33Pa (0.1mmHg) 下除去, 将该残余物与 10ml 水一起研磨, 过滤, 洗涤以除去母液并在低于 40℃ 的温度下真空干燥至恒重, 生成 3.2g (79.8%) 的化合物。

[0148] 熔点 :96-130℃

[0149] 该产品为 6 β , 7 β 和 6 α , 7 α 异构体的混合物 (比例 69 : 26)

[0150] 实施例 10

[0151] 17-羟基-6 β , 7 β ;15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯

[0152] 将 21.5g 根据实施例 9 制备的粗屈螺酮进行柱色谱分析, 所述柱色谱分析通过使用 220g 硅胶 Si60 (0.040-0.063mm ;Merck) 和乙酸乙酯 / 环己烷混合物 (体积比为 1 : 1) 进行。通过 TLC 监测流分, 将具有相同的组成的那些流分合并并通过蒸馏除去溶剂。向残余物中滴加环己烷, 将沉淀 (预色谱分离的屈螺酮) 过滤并在低于 40℃ 的温度下真空干燥。获得的 14.9g 预色谱分离的产品包含 80% 屈螺酮, 其——在用丙酮将所述硅胶柱再生和用

环己烷 / 丙酮混合物 (体积比为 73 : 27) 老化后——以 2g 的部分在 90 分钟的间隔下用环己烷 / 丙酮洗脱液 (体积比为 73 : 27) 被注入到柱子上。

[0153] 将相同组成的部分合并,蒸发并将残余物从二氯甲烷 / 二异丙醚混合物 (10 : 90 体积%) 中结晶,生成 9.7g (45%) 纯屈螺酮。

[0154] 熔点 :199–201°C

[0155] ^1H NMR {500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)} :0.53&1.33(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;0.87&1.22(2H, m&m, CP(6 β , 7 β)(CH_2)) ;1.00(3H, s, 18-Me) ;1.10(3H, d, 19-Me) ;1.12(1H, m, H-9) ;1.36(1H, m, H-16) ;1.50(1H, m, H-7) ;1.59(1H, m, H-15) ;1.64(1H, m, H-6) ;1.79(1H, m, H-8) ;1.95(1H, m, H-14) ;2.11&2.44(2H, m&m, H-20) ;2.53&2.64(2H, m&m, H-21) ;6.03(1H, m, H-4).

[0156] ^{13}C NMR {125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)} :10.0(CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;16.6(C-15) ;17.6(C-19) ;18.8(CP(6 β , 7 β)(CH_2)) ;19.0(C-6) ;19.73(C-18) ;19.75(C-7) ;24.6(C-16) ;29.3(C-21) ;30.7(C-20) ;34.3(C-8) ;51.7(C-9) ;51.9(C-14) ;96.1(C-17) ;125.9(C-4) ;171.1(C-5) ;176.5(C-22) ;197.8(C-3).

[0157] 实施例 11

[0158] 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21-羧酸 γ -内酯

[0159] 将 6.8g (16.48mol) 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21, 21-二羧酸乙酯 γ -内酯在氮气氛下用搅拌溶解于二甲基甲酰胺 (20ml) 中。向该溶液中加入 1.4g 氯化钠和 0.45ml 水,并将该混合物回流 8 小时,将反应混合物冷却至 60°C 并非常缓慢地加入 30ml 水。将沉淀过滤,用水洗涤以除去母液并在 40°C 下干燥至恒重,给出 4g (71.27%) 的标题化合物。

[0160] 熔点 :164–166°C。

[0161] $[\alpha]_D^{25} = -36.6^\circ$ ($c = 1\%$, 氯仿)。

[0162] ^1H NMR {500MHz, CDCl_3 (7, 27ppm), δ (ppm)} :0.54&1.30(2H, m&m, CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;1.06(3H, s, 18-Me) ;1.12(3H, s, 19-Me) ;1.25(1H, m, H-9) ;1.35(1H, m, H-16) ;1.52(1H, m, H-15) ;1.81(1H, m, H-14) ;2.08&2.40(2H, m&m, H-20) ;2.44(H-1, m, H-8) ;2.51&2.61(2H, m&m, H-21) ;5.68(1H, m, H-4) ;6.18(1H, m, H-6) ;6.34(1H, m, H-7).

[0163] ^{13}C NMR {125MHz, CDCl_3 (77, 03ppm) δ (ppm)} :9.9(CP(15 β , 16 β)(CH_2)) ;16.0(C-15) ;16.2(C-19) ;19.7(C-18) ;24.5(C-16) ;29.2(C-21) ;30.6(C-20) ;36.3(C-8) ;49.7(C-14) ;51.0(C-9) ;95.9(C-17) ;124.0(C-4) ;128.5(C-6) ;139.7(C-7) ;163.1(C-5) ;176.4(C-22) ;199.2(C-3).

[0164] 实施例 12

[0165] 17-羟基-6 ξ , 7 ξ ; 15 β , 16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯 (粗屈螺酮)

[0166] 将 60g 碘化三甲基氧化铈在 1200ml 无水二甲亚砜中在氮气氛下搅拌 5–10 分钟,然后加入 16g 氢氧化钾并继续搅拌另外 1 小时。氢氧化钾的溶解并不完全。向该试剂中加入 20g 的 17-羟基-15 β , 16 β -亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4,6-二烯-21-羧酸 γ -内酯。在氮气氛下继续搅拌 (该多相混合物在 2–4 小时后变成均相)。通过 HPLC 监测该反

应。20-24 小时后将该反应混合物缓慢加入到 10l 冷却至 10-12℃的水中,将该混合物搅拌至沉淀足够稠密以过滤,将晶体用水洗涤至中性,并然后在低于 40℃的温度下真空干燥至恒重。

[0167] 收率:19g(82.97%) 粗屈螺酮

[0168] 该产品为 6 β ,7 β 和 6 α ,7 α 异构体的混合物(比例 68:25)

[0169] 实施例 13

[0170] 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯(屈螺酮)

[0171] 将 2g(4.56mol)17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21,21-二羧酸乙酯 γ 内酯在氮气氛围下用强烈搅拌溶解于 6ml 二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入 0.8g 氯化钠和 0.15ml 水,并将该溶液回流 8 小时,将反应混合物冷却至室温,用 40ml 水稀释。将粘稠的沉淀物溶解于 40ml 二氯甲烷中,将该溶液用 6ml 饱和氯化钠水溶液萃取。通过蒸馏除去二氯甲烷。从该残余物中将剩余的二甲基甲酰胺在 13.33Pa(0.1mmHg)下除去。将残余物与 120ml 水一起研磨,过滤,洗涤以除去母液并在低于 40℃的温度下干燥至恒重。将干燥的产物从丙酮/二异丙醚(10:90 体积%)中重结晶给出 0.95g(55.02%)的标题化合物。

[0172] 熔点:199-201℃。

[0173] ^1H NMR{500MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:0.53&1.33(2H, m&m, CP(15 β ,16 β)(CH_2));0.87&1.22(2H, m&m, CP(6 β ,7 β)(CH_2));1.00(3H, s,18-Me);1.10(3H, d,19-Me);1.12(1H, m, H-9);1.36(1H, m, H-16);1.50(1H, m, H-7);1.59(1H, m, -15);1.64(1H, m, H-6);1.79(1H, m, H-8);1.95(1H, m, H-14);2.11&2.44(2H, m&m, H-20);2.53&2.64(2H, m&m, H21);6.03(1H, m, H-4)。

[0174] ^{13}C NMR{125MHz, CDCl_3 (TMS), δ (ppm)}:10.0(CP(15 β ,16 β)(CH_2));16.6(C-15);17.6(C-19);18.8(CP(6 β ,7 β)(CH_2));19.0(C-6);19.73(C-18);19.75(C-7);24.6(C-16);29.3(C-21);30.7(C-20);34.3(C-8);51.7(C-9);51.9(C-14);96.1(C-17);125.9(C-4);171.1(C-5);176.5(C-22);197.8(C-3)。

[0175] 实施例 14

[0176] 17-羟基-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -双亚甲基-3-氧代-17 α -孕甾-4-烯-21-羧酸 γ -内酯

[0177] 用环己烷/乙酸乙酯/丙酮洗脱液混合物(比例:64:18:18 体积%)的预纯化

[0178] 用 120g 硅胶(UETICON C-GEL, C-490, 粒子大小:15-35 μm)通过干装填技术装填玻璃柱(长:46cm, 直径:2.6cm),用环己烷/乙酸乙酯/丙酮洗脱液混合物(64:18:18 体积%)润湿和老化。将 4g 粗屈螺酮溶解于 30ml 乙酸乙酯中并将该溶液通过使用洗脱液泵装载于柱子上。然后将洗脱液装载于柱子上,其中流速为 4.5ml/min。在过程中进行 UV 检测。包含目标物质的流分通过 TLC 分析。基于 TLC 结果,将包含屈螺酮的流分合并成所谓的“预纯化的”和“混合的”流分。将所述流分蒸发至干并将所述固体物质从二氯甲烷/二异丙醚(10:90 体积%)中结晶。所述“混合的”流分包括——除了目标物质屈螺酮外——6 α ,7 α -异构体,其量为接近于其在原料中存在的量(25-30%),而所述“预纯化的”流分

包含除了最大 2% 的 6 α , 7 α -异构体的屈螺酮。从 4g 装载的屈螺酮中, 获得约 1.75g “预纯化的”屈螺酮。“混合的”流分给出 0.95g 干燥固体, 其可被重新循环到预色谱分离步骤中。

[0179] 通过 HPLC 的精细纯化

[0180] 用 510g 硅胶 (UETICON C-GEL, C-490, 粒子大小: 15-35 μ m) 通过淤浆技术装填 HPLC 柱 (压实装填长度: 约 60cm, 直径: 5cm), 然后用环己烷 / 乙酸乙酯 / 丙酮洗脱液混合物 (比例 64 : 18 : 18 体积%) 老化。将 5.1g 预纯化的屈螺酮 (6 α , 7 α -异构体含量最大 2%) 溶解于 80ml 乙酸乙酯中并注入到柱子上。在 40ml/min 的流速下进行洗脱。离开柱子的洗脱液进行 UV 检测。从屈螺酮的检测出现开始到最后 80ml 流分被收集, 其通过 HPLC 定性。基于 HPLC 分析, 将流分合并成“混合的”和“精细色谱分离的”流分, 将所述流分蒸发并从二氯甲烷 / 二异丙醚 (10 : 90 体积%) 中结晶。“混合的”晶体物质重 0.2-0.3g 并可重新循环到精细色谱步骤中。所述“精细色谱分离的”流分给出 4.4-4.5g 屈螺酮, 其中 6 α , 7 α -异构体含量低于 0.1%。重复精细色谱分离, 获得具有相同纯度的产品。