



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105237605 B

(45)授权公告日 2019.01.25

(21)申请号 201410329037.9

(22)申请日 2014.07.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105237605 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(73)专利权人 上海迪赛诺生物医药有限公司
地址 中国(上海)自由贸易试验区张衡路
1479号1幢

(72)发明人 安晓霞 毛锋旺 赵江勇 黄成军

(74)专利代理机构 上海海颂知识产权代理事务
所(普通合伙) 31258

代理人 何葆芳

(51)Int.Cl.

C07J 21/00(2006.01)

C07J 1/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 101511857 A,2009.08.19,
US 4081537 A,1978.03.28,
CN 102358750 A,2012.02.22,
US 4081537 A,1978.03.28,
EP 1586579 A1,2005.10.19,
US 4371529 A,1983.02.01,
EP 2354150 A1,2011.08.10,
CN 1865276 A,2006.11.22,
吴姗姗.STN.《STN检索报告》.2017,第1页.
Hofmeister, H.等.Syntheses of
gestodene.《Arzneimittel-Forschung》.1986,
第36卷(第5期),第781-783页.

审查员 吴姗姗

权利要求书2页 说明书5页

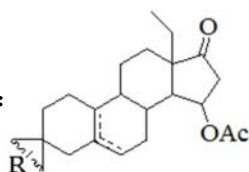
(54)发明名称

一种用于合成孕二烯酮的中间体及其制备
方法和应用

(57)摘要

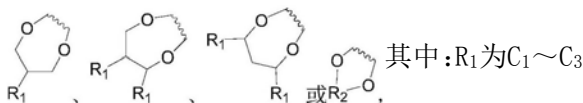
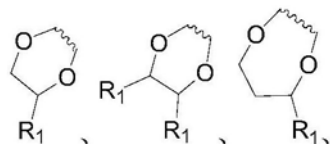
本发明公开了一种用于合成孕二烯酮的中
间体及其制备方法和应用。所述的中间体具有如

下化学结构通式:



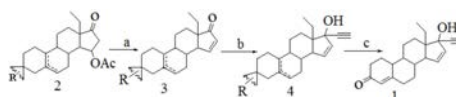
通式中的

取代基R选自如下基团:



其中:R₁为C₁~C₃
的直链烷烃,R₂为C₄~C₆的直链烷烃。该中间体的
制备是通过二元醇对13β-乙基-15α-乙酰氧
基-甾烷-4-烯-3,17-二酮进行3位羰基的选择性

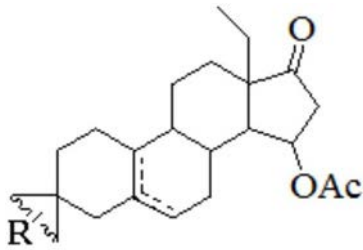
保护反应得到。应用所述的中间体合成孕二烯酮
的方法,包括如下反应路线:



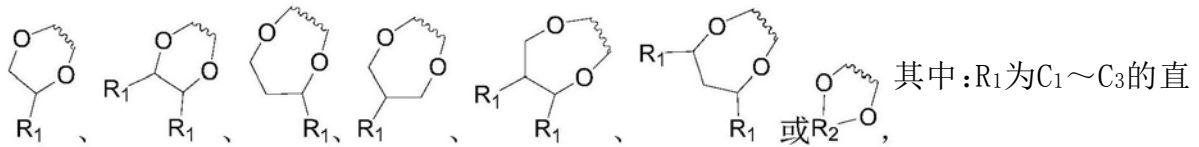
通过本

发明提供的中间体,不仅可提高孕二烯酮的质
量,而且可降低孕二烯酮的生产成本,且反应条
件温和,原料选择性较多且灵活,各原料和试剂
简单易得,易于满足规模化生产要求。

1. 一种用于合成孕二烯酮的中间体, 其特征在于, 具有如下化学结构通式:

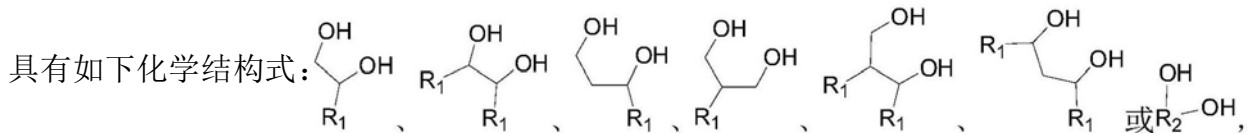


通式中的取代基R选自如下基团:



链烷烃, R_2 为 $C_4 \sim C_6$ 的直链烷烃。

2. 一种制备权利要求1所述的中间体的方法, 其特征在于: 是通过二元醇对13 β -乙基-15 α -乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮进行3位羰基的选择性保护反应得到, 所述的二元醇

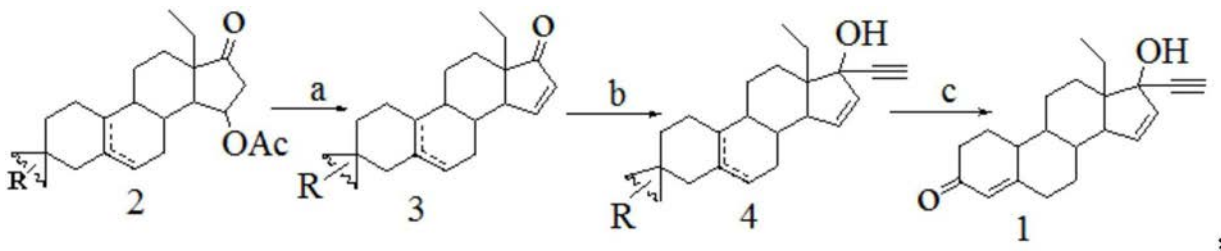


其中: R_1 为 $C_1 \sim C_3$ 的直链烷烃, R_2 为 $C_4 \sim C_6$ 的直链烷烃。

3. 如权利要求2所述的方法, 其特征在于, 所述方法包括如下操作: 将13 β -乙基-15 α -乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮、有机溶剂、二元醇及二氧六环/氯化氢溶液加入干燥的反应容器中, 控制在 $-20 \sim 40^\circ\text{C}$ 下反应; 反应完毕, 用碱进行中和; 浓缩除去溶剂后, 向浓缩残渣中加入乙酸乙酯溶解, 然后加入水进行萃取, 分层, 收集有机相, 进行浓缩至干后加入异丙醚析晶, 抽滤, 干燥。

4. 如权利要求3所述的方法, 其特征在于: 所述的有机溶剂为乙二醇二甲醚或丙二醇二甲醚。

5. 一种应用权利要求1所述的中间体合成孕二烯酮的方法, 其特征在于, 包括如下反应路线:



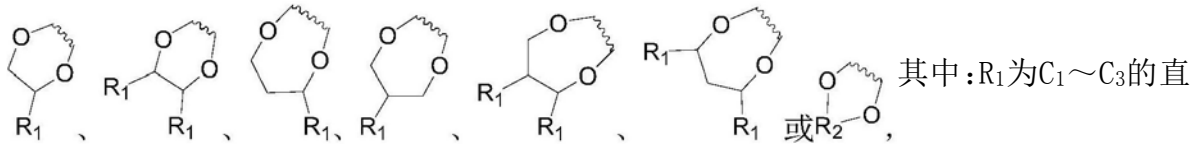
其中:

反应a是对式2所示化合物进行15位乙酰氧基的消除反应, 得到式3所示化合物;

反应b是对式3所示化合物进行17位羰基乙炔化反应, 得到式4所示化合物;

反应c是对式4所示化合物进行3位保护基的脱除反应, 即得到式1所示的孕二烯酮;

上述反应式中的取代基R选自如下基团:



链烷烃， R_2 为 $C_4\sim C_6$ 的直链烷烃。

6. 如权利要求5所述的方法，其特征在于，反应a包括如下操作：室温下，将原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸加入到式2所示化合物的醇溶液中，于 $-10\sim 40^\circ\text{C}$ 下搅拌反应；反应完毕，降温使析晶，进行抽滤、洗涤和干燥，即得式3所示化合物。

7. 如权利要求5所述的方法，其特征在于，反应b包括如下操作：向干燥的反应容器中加入溶剂和有机金属碱，降温至 $-2\sim 2^\circ\text{C}$ ，通入乙炔气和加入式3所示化合物，继续通入乙炔气至反应完全，然后滴加碱溶液，滴加过程需控制体系内温不超过 25°C ，滴毕，加入乙酸乙酯进行分层萃取，收集有机相，进行浓缩至干，即得式4所示化合物。

8. 如权利要求7所述的方法，其特征在于：所述的溶剂为四氢呋喃，所述的有机金属碱为叔丁醇钾。

9. 如权利要求5所述的方法，其特征在于，反应c包括如下操作：将式4所示化合物和醇溶剂加入反应容器中，搅拌下加入盐酸水溶液，加毕，控制在 $10\sim 20^\circ\text{C}$ 下反应 $0.5\sim 1.5$ 小时，然后向反应液中滴加水，滴加时间为 $40\sim 60$ 分钟；滴毕，在室温下继续搅拌反应 $0.5\sim 1.5$ 小时，过滤，收集固体，用水洗至中性，即得式1所示的孕二烯酮。

10. 如权利要求9所述的方法，其特征在于：所述的醇溶剂为甲醇或乙醇，所述的盐酸水溶液的浓度为 $4\sim 8\text{mol/L}$ 。

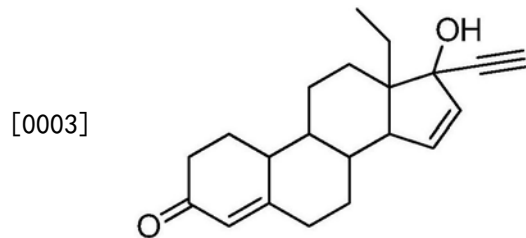
一种用于合成孕二烯酮的中间体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于合成孕二烯酮的中间体及其制备方法和应用,属于药物合成技术领域。

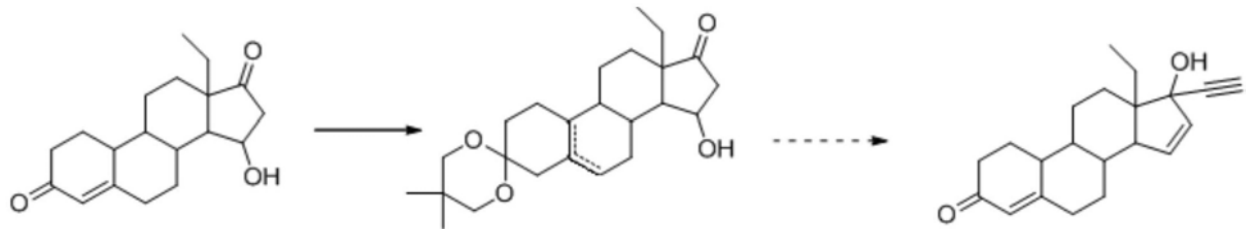
背景技术

[0002] 孕二烯酮(Gestodene)是德国先灵公司于1975年研究开发、于1987年上市的第三代合成孕激素,为迄今孕激素作用最强而使用剂量最低的一种避孕药。其孕激素活性为左旋甲炔诺酮的2倍,并无雄激素和雌激素活性,有抗雌激素作用。临床与炔雌醇组成复合片或三相片用作短效口服避孕药,由于其避孕效果可靠、周期控制好,对脂代谢能产生有利影响,故为目前最为理想的一种口服避孕药。孕二烯酮的化学结构式如下所示:



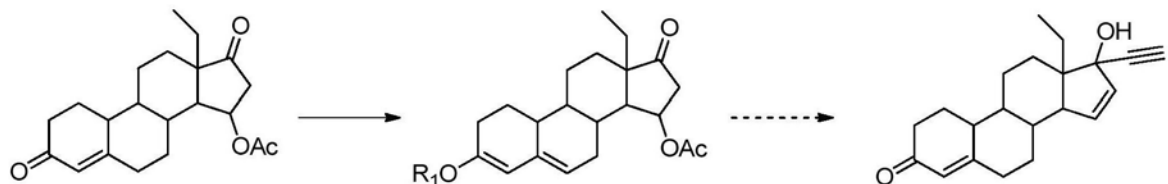
[0004] 在合成孕二烯酮路线中,其中3位和17位酮的选择性保护为关键反应之一;德国先灵公司在专利DE2546062中首先报道了孕二烯酮的合成路线,以13 β -乙基-15 α -羟基-甾烷-4-烯-3,17-二酮为起始物,2,2-二甲基-丙二醇为保护基,原甲酸三乙酯为脱水剂,对甲苯磺酸为催化剂,选择性保护3位酮基,合成路线如下所示:

[0005]



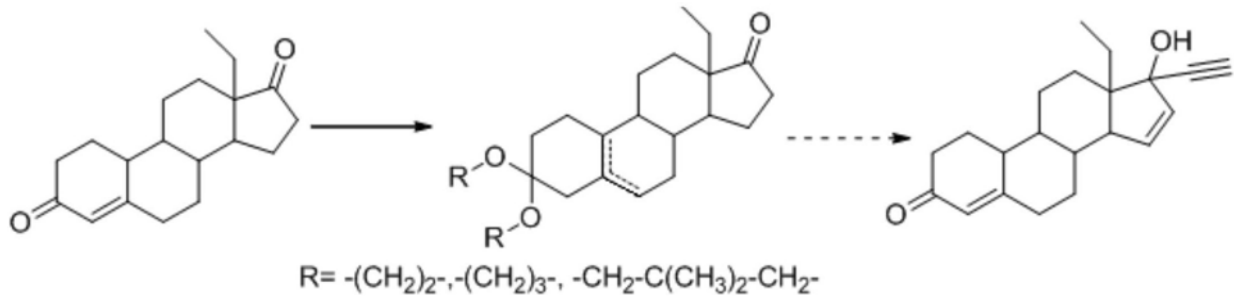
[0006] W02011098439公开了以13 β -乙基-15 α -乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮为起始物,乙醇为保护基,原甲酸三乙酯为脱水剂,对甲苯磺酸为催化剂,选择性保护3位酮基,合成路线如下所示:

[0007]



[0008] EP1586579中报道了另一种合成路线,以13 β -乙基-甾烷-4-烯-3,17-二酮为起始物,乙二醇、1,3丙二醇或2,2-二甲基丙二醇为保护基,原甲酸三乙酯为脱水剂,对甲苯磺酸为催化剂,选择性保护3位酮基,合成路线如下所示:

[0009]



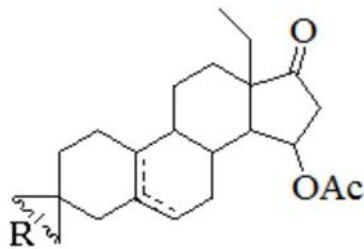
[0010] 以上路线均存在对3位和17位酮的选择性不高的问题,反应中存在很多副反应,收率低,不容易纯化,导致成本高,不适合工业化生产。

发明内容

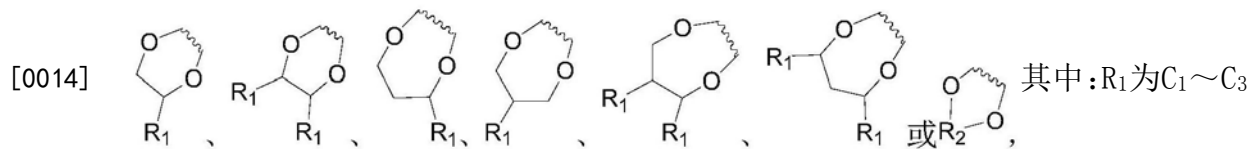
[0011] 为了解决现有技术存在的上述问题,本发明的目的是提供一种用于合成孕二烯酮的中间体及其制备方法和应用,以更好地满足孕二烯酮的工业化生产要求。

[0012] 为实现上述发明目的,本发明采用的技术方案如下:

[0013] 一种用于合成孕二烯酮的中间体,其特征在于,具有如下化学结构通式:

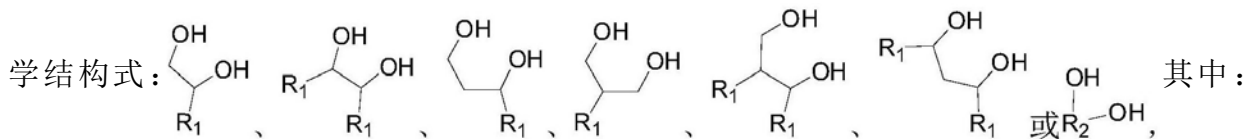


通式中的取代基R选自如下基团:



的直链烷烃,R₂为C₄~C₆的直链烷烃。

[0015] 一种制备上述中间体的方法,其特征在于:是通过二元醇对13β-乙基-15α-乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮进行3位羰基的选择性保护反应得到,所述的二元醇具有如下化学结构式:



R₁为C₁~C₃的直链烷烃,R₂为C₄~C₆的直链烷烃。

[0016] 作为优选方案,上述方法包括如下操作:将13β-乙基-15α-乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮、有机溶剂、二元醇及二氧六环/氯化氢溶液加入干燥的反应容器中,控制在-20~40℃下反应;反应完毕,用碱进行中和;浓缩除去溶剂后,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯溶解,然后加入水进行萃取,分层,收集有机相,进行浓缩至干后加入异丙醚析晶,抽滤,干燥。

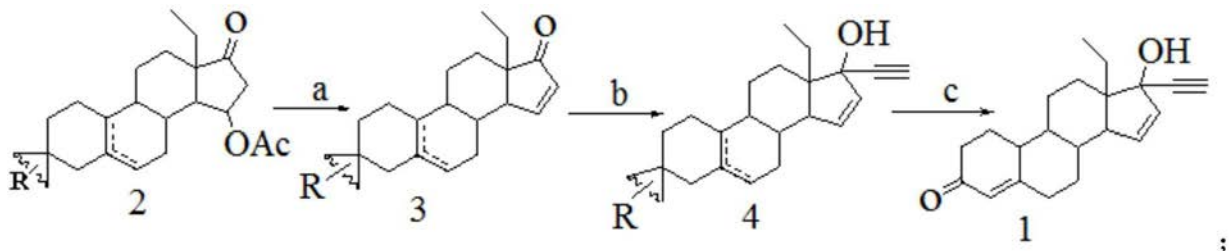
[0017] 作为进一步优选方案,所述的有机溶剂为乙二醇二甲醚或丙二醇二甲醚。

[0018] 作为进一步优选方案,进行中和的碱为三乙胺。

[0019] 作为进一步优选方案,反应温度控制在-20~0℃。

[0020] 一种应用上述中间体合成孕二烯酮的方法,包括如下反应路线:

[0021]



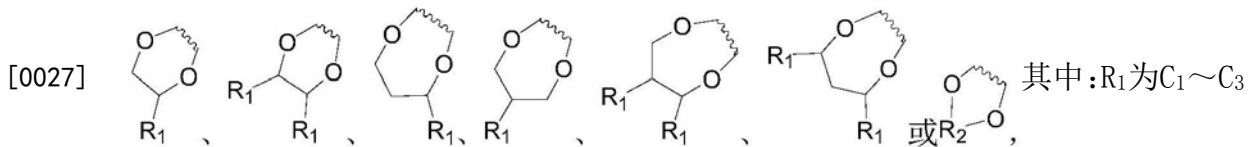
[0022] 其中:

[0023] 反应a是对式2所示化合物进行15位乙酰氧基的消除反应,得到式3所示化合物;

[0024] 反应b是对式3所示化合物进行17位羰基乙炔化反应,得到式4所示化合物;

[0025] 反应c是对式4所示化合物进行3位保护基的脱除反应,即得到式1所示的孕二烯酮;

[0026] 上述反应式中的取代基R选自如下基团:



的直链烷烃, R_2 为 $C_4\sim C_6$ 的直链烷烃。

[0028] 作为优选方案,反应a包括如下操作:室温下,将原甲酸三甲酯和对甲苯磺酸加入到式2所示化合物的醇溶液中,于 $-10\sim 40^\circ\text{C}$ 下搅拌反应;反应完毕,降温使析晶,进行抽滤、洗涤和干燥,即得式3所示化合物。

[0029] 作为进一步优选方案,所述的醇溶液为甲醇溶液或乙醇溶液。

[0030] 作为进一步优选方案,反应温度控制在 $-10\sim 20^\circ\text{C}$ 。

[0031] 作为优选方案,反应b包括如下操作:向干燥的反应容器中加入溶剂和有机金属碱,降温至 $-2\sim 2^\circ\text{C}$,通入乙炔气和加入式3所示化合物,继续通入乙炔气至反应完全,然后滴加碱溶液,滴加过程需控制体系内温不超过 25°C ,滴毕,加入乙酸乙酯进行分层萃取,收集有机相,进行浓缩至干,即得式4所示化合物。

[0032] 作为进一步优选方案,所述的溶剂为四氢呋喃,所述的有机金属碱为叔丁醇钾,所述的碱溶液为25wt%的氯化铵水溶液。

[0033] 作为优选方案,反应c包括如下操作:将式4所示化合物和醇溶剂加入反应容器中,搅拌下加入盐酸水溶液,加毕,控制在 $10\sim 20^\circ\text{C}$ 下反应0.5~1.5小时,然后向反应液中滴加水,滴加时间为40~60分钟;滴毕,在室温下继续搅拌反应0.5~1.5小时,过滤,收集固体,用水洗至中性,即得式1所示的孕二烯酮。

[0034] 作为进一步优选方案,所述的醇溶剂为甲醇或乙醇,所述的盐酸水溶液的浓度为 $4\sim 8\text{mol/L}$ 。

[0035] 本发明中所述的13 β -乙基-15 α -乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮可市购获得。

[0036] 与现有技术相比,本发明具有如下显著性有益效果:

[0037] 1、通过本发明提供的中间体,可实现制备孕二烯酮的起始物料来源更为广泛,且可较容易地制备得到纯度大于99%的孕二烯酮,不仅提高了孕二烯酮的质量,而且降低了

孕二烯酮的生产成本。

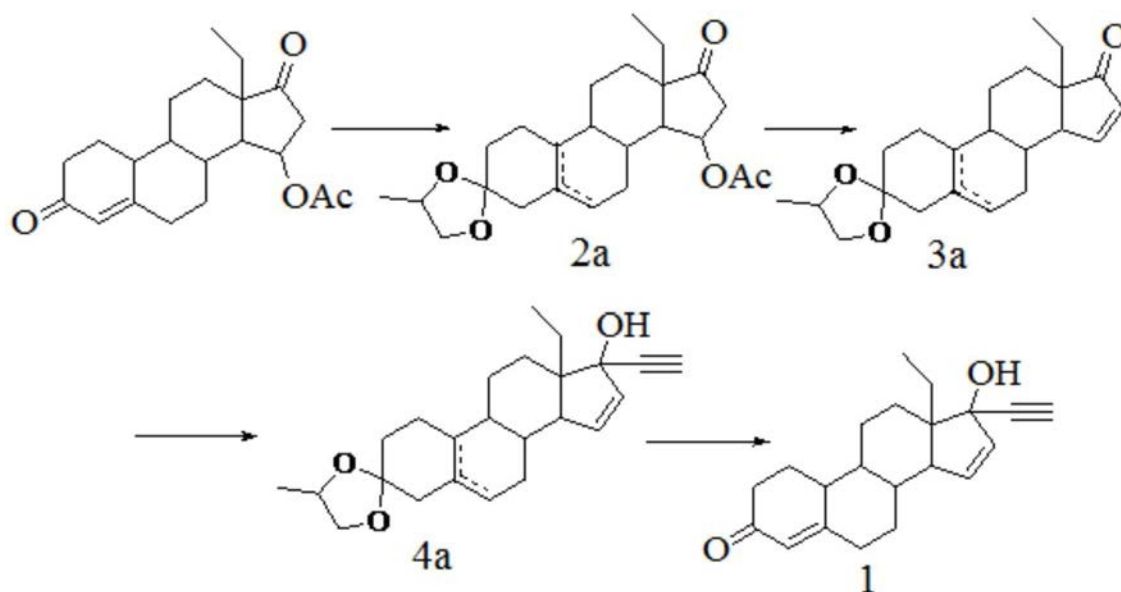
[0038] 2、本发明所述中间体的制备方法及应用所述中间体合成孕二烯酮的反应条件温和,原料选择性较多且灵活,各原料和试剂简单易得,易于满足规模化生产要求。

具体实施方式

[0039] 下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明。

[0040] 实施例

[0041]



[0042] 1、化合物2a的制备

[0043] 向干燥的四口反应瓶中加入10g 13 β -乙基-15 α -乙酰氧基-甾烷-4-烯-3,17-二酮、150mL乙二醇二甲醚、1,2-丙二醇2.5mL、1.1mL二氧六环/盐酸,于-20 $^{\circ}$ C下反应4小时,加入20mL三乙胺终止反应,浓缩除去溶剂,加入乙酸乙酯溶解,加水进行萃取,分层,收集有机相,进行浓缩至干后加入异丙醚析晶,抽滤,干燥,即得10.8g化合物2a,摩尔收率为92%。

[0044] MS (m/z) : 403.20;

[0045] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.73-0.75 (t, 3H), δ 0.85 (d, 3H), δ 0.9-2.6 (m, 23H), δ 3.73-4.07 (m, 4H), δ 5.37 (m, 1H)。

[0046] 2、化合物3a的制备

[0047] 将15mL原甲酸三甲酯和0.1g对甲苯磺酸加入到含有15g化合物2a的100mL甲醇溶液中,于室温下搅拌反应;当TLC监测反应完全(约3小时),使反应液冷却到0 $^{\circ}$ C,析出大量固体,控温继续搅拌1小时,抽滤,滤饼用少量冰冻甲醇洗涤后真空干燥,即得12.5g化合物3a,摩尔收率为98%。

[0048] MS (m/z) : 342.10;

[0049] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.73-0.75 (t, 3H), δ 0.85 (d, 3H), δ 0.9-2.6 (m, 18H), δ 3.73-4.07 (m, 3H), δ 5.37 (m, 1H), δ 5.85 (m, 1H), δ 6.64 (m, 1H)。

[0050] 3、化合物4a的制备

[0051] 向干燥的四口反应瓶中加入700mL四氢呋喃、35g叔丁醇钾,降温至-2~2 $^{\circ}$ C,通乙

炔气体和加入70g化合物3a,继续通乙炔至反应完全(约1小时),然后缓慢滴入25wt%的氯化铵水溶液560mL(需预冷至10℃),滴加过程控制体系内温不超过25℃;滴毕,加入乙酸乙酯360mL进行分层萃取,收集有机相,浓缩干溶剂,即得71.5g化合物4a,摩尔收率为95.1%。

[0052] MS(m/z):368.5;

[0053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.73-0.75 (t, 3H), δ 0.85 (d, 3H), δ 0.9-2.6 (m, 18H), δ 3.73-4.07 (m, 4H), δ 5.37 (m, 1H), δ 5.85 (m, 1H), δ 6.64 (m, 1H)。

[0054] 4、孕二烯酮(化合物1)的制备

[0055] 向反应瓶中加入10g化合物4a和100mL甲醇,搅拌下加入浓度为6mol/L的盐酸水溶液,于13~17℃下反应1小时,向反应液中滴加纯化水120mL,滴加时间为50min,然后在室温下搅拌继续搅拌1小时,过滤,收集固体,用水洗至中性,干燥,即得到8.17g黄色固体孕二烯酮(化合物1),摩尔收率为97.0%,HPLC纯度为99.2%。

[0056] MS(m/z):310.4;

[0057] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.73-0.75 (t, 3H), δ 0.93-2.62 (m, 19H), δ 3.80-3.91 (m, 1H), δ 5.54 (m, 1H), δ 5.95 (m, 1H), δ 6.78 (m, 1H)。

[0058] 最后有必要在此说明的是:以上实施例只用于对本发明的技术方案作进一步详细地说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,本领域的技术人员根据本发明的上述内容作出的一些非本质的改进和调整均属于本发明的保护范围。