



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101759742 B

(45) 授权公告日 2012.07.04

(21) 申请号 200810152875.8

(22) 申请日 2008.11.06

(73) 专利权人 天津金耀集团有限公司

地址 300171 天津市河东区八纬路 109 号金
耀大厦 0806 室

(72) 发明人 孙亮 陈松 赵琳

(51) Int. Cl.

C07J 5/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 8707612 A1, 1987.12.17, 全文.

赵贞贞. 2008101528758. 《STN 检索记
录》. 2011,

审查员 赵贞贞

权利要求书 1 页 说明书 5 页

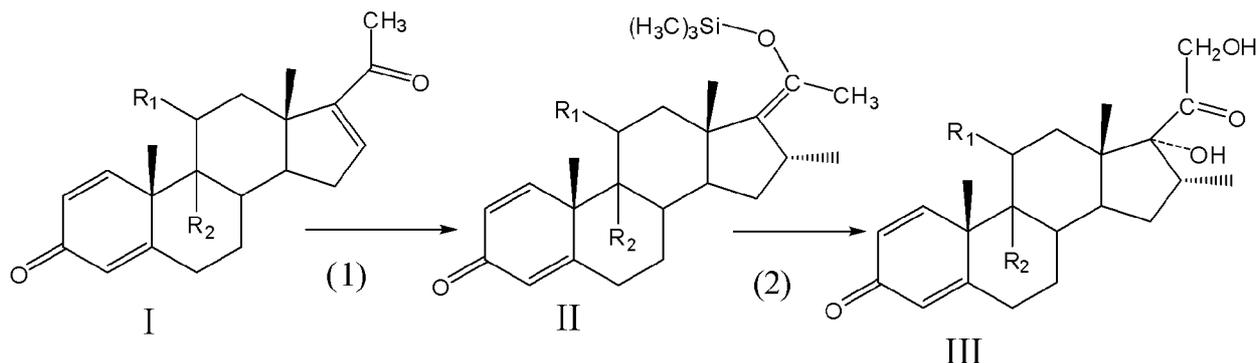
(54) 发明名称

一种 16 α -甲基甾体化合物的制备方法

(57) 摘要

一种 16 α -甲基甾体化合物的制备方法, 以式 (I) 化合物为底物, 与 0.2 ~ 0.1 倍的催化剂, 1 ~ 1.5 倍三甲基氯硅烷、1 ~ 1.5 倍的格氏试剂以及 2 ~ 4 倍的磷酸三胺在有机溶剂中进行反应得到式 (II) 化合物, 将式 (II) 化合物与 1 ~ 5 倍的碱、1 ~ 3 倍间氯过氧苯甲酸在有机溶剂中反应得到式 (III) 化合物。

1. 一种式 (III) 化合物的制备方法,如下式所示:



R_1 选自 H, 酮基中的一种, R_2 选自 H, 或者 R_1, R_2 以双键或氧桥键相连。

2. 如权利要求 1 所述制备方法,其特征在于 R_1, R_2 以双键或氧桥键相连。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法,其特征是:

(1) 将式 (I) 化合物与 0.02 ~ 0.1 倍摩尔倍数的催化剂,1 ~ 1.5 倍摩尔倍数三甲基氯硅烷、1 ~ 1.5 摩尔倍数倍的格氏试剂以及 2 ~ 4 倍摩尔倍数的六甲基磷酰三胺在醚类溶剂中进行反应,反应温度为 $-50^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$,得到化合物 (II),

(2) 将式 (II) 化合物与 1 ~ 5 倍摩尔倍数的碱、1 ~ 3 倍摩尔倍数的间氯过氧苯甲酸在有机溶剂中反应,反应温度为 $-30 \sim -5^{\circ}\text{C}$,反应毕,用酸调节 pH 值至 1 ~ 4,得到化合物 (III)。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述步骤 (1) 所用的催化剂选自溴化亚铜二甲硫醚、溴化亚铜、醋酸亚铜、氯化亚铜、碘化亚铜、溴化锂中的一种或几种。

5. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的步骤 (1) 所用的格氏试剂选自氯化甲基镁、溴化甲基镁、碘化甲基镁中的一种或几种。

6. 如权利要求 4 所述的制备方法,其特征是所述的格氏试剂选自溴化甲基镁。

7. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的醚类试剂选自乙醚、四氢呋喃、二氧六环中的一种或几种。

8. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的步骤 (2) 所用的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、苯、甲苯中的一种或几种。

9. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的步骤 (2) 所用的碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或几种。

10. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的步骤 (2) 所用的酸选自盐酸、硫酸、磷酸中的一种或几种。

11. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征是所述的步骤 (2) 所用的酸选自盐酸。

一种 16 α -甲基甾体化合物的制备方法

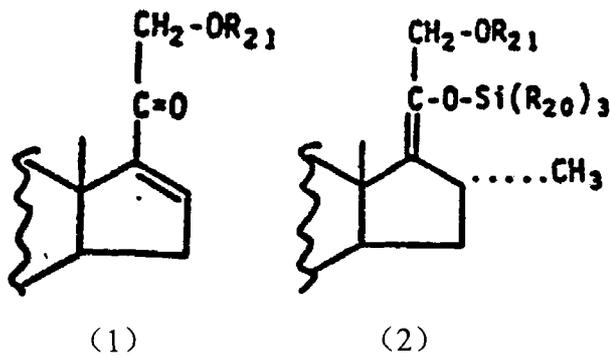
技术领域：

[0001] 本发明涉及甾体化合物的制备方法，特别涉及一种 16 α -甲基甾体化合物的制备方法。

背景技术：

[0002] 甾体药物分子引入 16 α -甲基可以大大降低钠离子的潴留的作用并提高抗炎活性，目前常见的具有 16 α -甲基的肾上腺皮质激素有地塞米松、双氟米松等，均为十分重要的强效肾上腺皮质激素，世界知识产权组织专利申请 W08707612 公开了一种 16 α -甲基甾体化合物的合成工艺，采用式 (1) 化合物在铜 (II) 盐的催化下，与三甲基氯硅醚、格氏试剂进行格氏反应，得到式 (2)。然而该申请中仅公开了上述合成路线，经我们实验，发现在进行格氏反应过程中，由于格氏试剂的强碱性，使得 21 位的酯键容易解离，从而使按照上述方法和工艺进行得到的 16 α -甲基甾体化合物收率较低，并且杂质难于精制。

[0003]

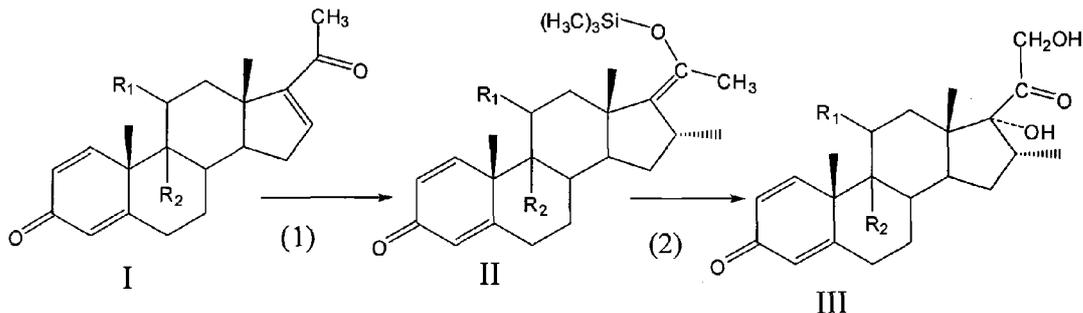


发明内容：

[0004] 通过对式 (I) 化合物合成制备 16 α -甲基甾体化合物的研究，我们惊奇的发现，通过，采用 21 位为甲基的反应底物。将铜 (II) 盐催化剂改为铜 (I) 盐催化剂并且在反应溶剂中加入六甲基磷酰三胺，能在如式 (1) 的甾体化合物结构中高选择性地连续引入 16 α -甲基、17 α -羟基和 21-羟基。

[0005] 本发明提供一种新的 16 α -甲基甾体化合物 (III) 制备方法，反应如下：

[0006]



[0007] R_1 选自 H, 酮基中的一种, R_2 选自 H, 或者优选 R_1, R_2 以双键或氧桥键相连, 最优选 R_1, R_2 以双键相连。

[0008] (1) 将式 (I) 化合物与 0.02 ~ 0.1 倍的催化剂, 1 ~ 1.5 倍三甲基氯硅烷、1 ~ 1.5 倍的格氏试剂以及 2 ~ 4 倍的六甲基磷酰三胺在有机溶剂中进行反应, 所述的倍数为摩尔比, 反应温度为 $-50^{\circ}\text{C} \sim -10^{\circ}\text{C}$, 得到化合物 (II)。所述的有机溶剂为醚类溶剂, 优选乙醚、四氢呋喃、二氧六环中的一种或几种, 反应时间为 3 ~ 15 小时, 反应优选在无水、通惰性气体的条件下进行, 所述惰性气体优选为 N_2 。所述的催化剂选自溴化亚铜二甲硫醚 (CAS: 54678-23-8)、醋酸亚铜、溴化亚铜、氯化亚铜、碘化亚铜、溴化锂中的一种或几种, 所述格氏试剂为卤化甲基镁, 选自氯化甲基镁、溴化甲基镁、碘化甲基镁中的一种或几种, 优选甲基溴化镁。所述倍数均为物质的量倍数。

[0009] (2) 将式 (II) 化合物与 1 ~ 5 倍的碱、1 ~ 3 倍间氯过氧苯甲酸在有机溶剂中反应, 反应温度为 $-30 \sim -5^{\circ}\text{C}$, 反应毕, 用酸调节 pH 值至 1 ~ 4, 得到化合物 (III)。所述的倍数为摩尔比。所述的有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、苯、甲苯中的一种或几种, 所述的碱为氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾中的一种或几种, 酸为盐酸、硫酸、磷酸中的一种或几种, 优选盐酸。

[0010] 所述比例均为摩尔比。

[0011] 众所周知, 酮基、双键与氧桥键均能与格氏试剂发生反应, 与现有技术相比, 我们惊奇地发现, 在本发明提供的技术方案条件下, 上述基团与格氏试剂基本不反应, 同时与现有技术相比, 通过选择 21 位是甲基的原料, 避免反应过程中碱性格氏试剂 21 位酯键的破坏, 减少了杂质的产生, 因此在本发明所述化合物 (I) 优选自 R_1 为 H 或酮基, R_2 为 H; 以及 R_1, R_2 以双键或氧桥键相连的几种化合物时, 所得化合物能按上述步骤 (1)、(2) 反应, 同时由于在溶剂中加入了六甲基磷酰三胺, 使得反应收率提高。从而实现了能在如式 (1) 的甾体化合物结构中高选择性地连续引入 16 α -甲基、17 α -羟基和 21-羟基的目的

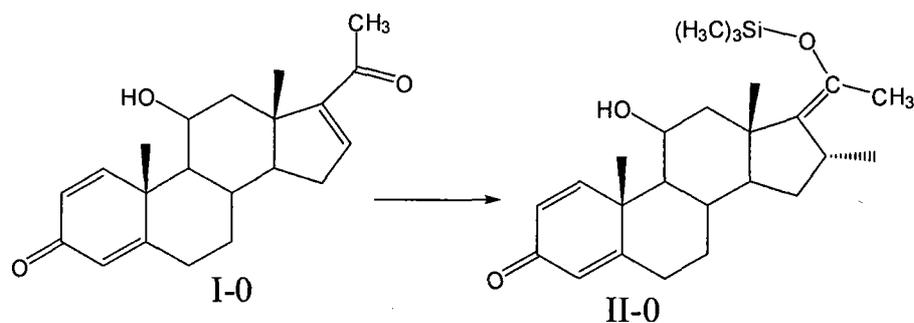
具体实施方式:

[0012] 本实施例中所述的比例均为摩尔比, 所述反应完全是至用 TLC 检测反应进程至原料点消失, 所述格氏反应所用各种原料、反应容器、溶媒均应保持无水

[0013] 对比实施例 2. 当 R_1 为羟基时的反应

[0014] (1) 将 11-羟基-孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮 5.0g (化合物 (I-0), 含量 95.1%) 与 0.02 倍溴化亚铜二甲硫醚, 1.1 倍的三甲基氯硅烷、2 倍的六甲基磷酰三胺溶于 50ml 四氢呋喃中, 缓缓加入溶于四氢呋喃的 1.2 倍的溴化甲基镁进行格氏反应, 反应温度为 $-30 \sim -20^{\circ}\text{C}$, 反应时通 N_2 保护, 用 TLC 监控反应进程, 至反应完全, 用水稀释, 过滤、干燥, 得到产物 4.5g, 经 HPLC 检测, 化合物 (II-0) 含量为 35.2%, 折合收率为 30.1%

[0015]

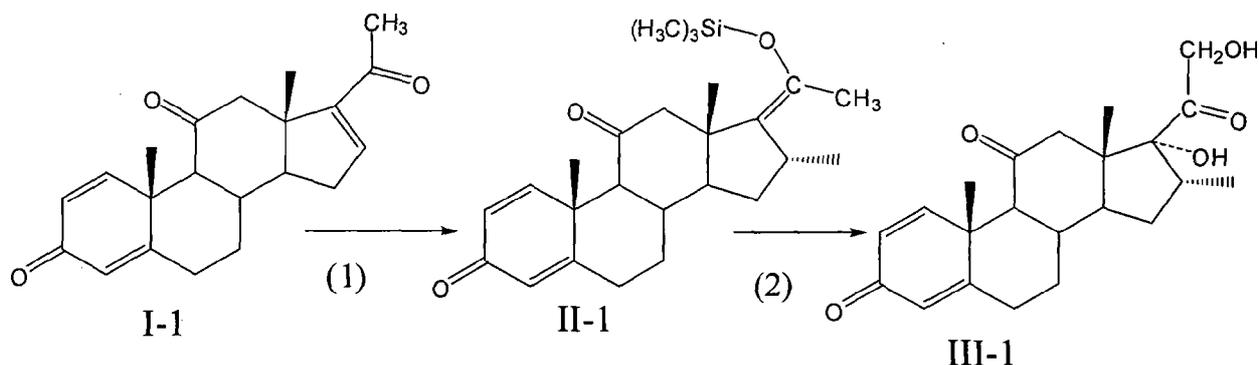


[0016] 实施例 1

[0017] 1) 将孕甾-1,4,16-三烯-3,11,20-三酮(化合物(I-1))5.0g与0.02倍溴化亚铜二甲硫醚、1.2倍的三甲基氯硅烷、2倍六甲基磷酰三胺加入到60ml四氢呋喃中,缓慢加入溶于四氢呋喃的1.2倍溴化甲基镁进行格氏反应,反应温度为 $-30 \sim -20^{\circ}\text{C}$,反应时通 N_2 保护,反应结束后用水稀释、分离、干燥,得到格氏物(化合物(II-1));

[0018] 2) 将上述格氏物与3倍碳酸氢钾、1.5倍间氯过氧苯甲酸在二氯甲烷中反应,反应温度为 $-30 \sim -25^{\circ}\text{C}$,反应至完全。用盐酸调节溶液pH值至1、减压浓缩,冷却分离、干燥得到化合物(III-1),总收率78.2%

[0019]

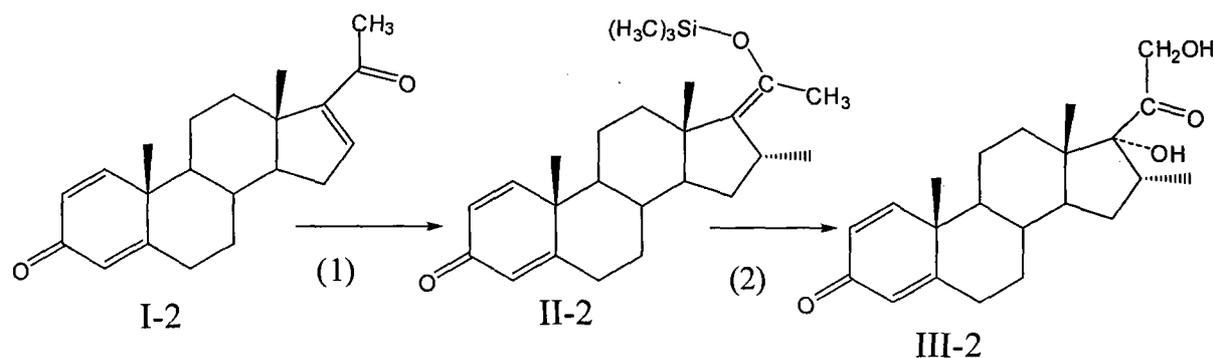


[0020] 实施例 2

[0021] 1) 将孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮(化合物(I-2))与0.05倍溴化亚铜、1.5倍的三甲基氯硅烷、3倍六甲基磷酰三胺溶于40ml四氢呋喃中,缓慢加入溶于四氢呋喃的1.4倍溴化甲基镁进行格氏反应,反应温度为 $-15 \sim -10^{\circ}\text{C}$,反应时通 N_2 保护,反应结束后用水稀释、分离、干燥,得到格氏物(化合物(II-2));

[0022] 2) 将上述格氏物与1.1倍氢氧化钠、2.5倍间氯过氧苯甲酸在氯仿中反应,反应温度为 $-25 \sim -20^{\circ}\text{C}$,反应至完全。用盐酸调节溶液pH值至2,减压浓缩分离、冷却分离、干燥得到化合物(III-3),总收率80.5%

[0023]

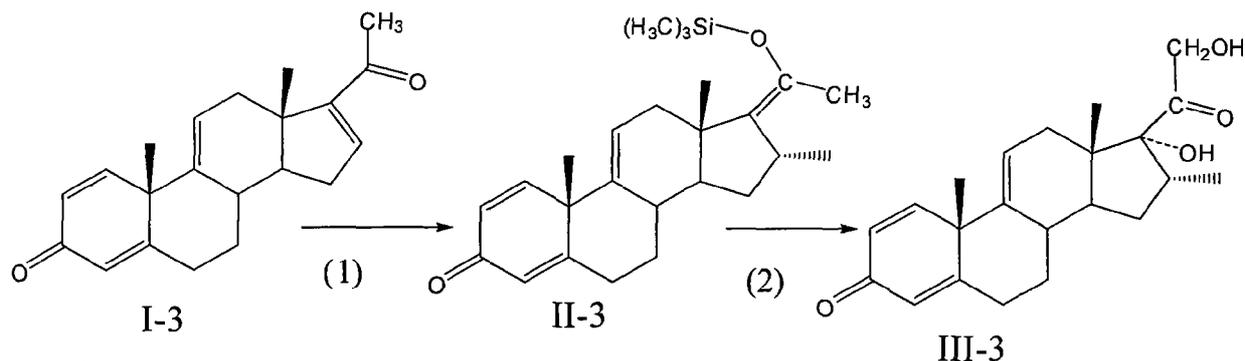


[0024] 实施例 3

[0025] 1) 孕甾-1,4,9(11),16-四烯-3,20-二酮(化合物(I-3))5.0g与0.08倍氯化亚铜、1.5倍的三甲基氯硅烷、4倍六甲基磷酰三胺溶于30ml四氢呋喃中,缓慢加入溶于四氢呋喃的1.4倍氯化甲基镁进行格氏反应,反应温度为 $-25 \sim -15^{\circ}\text{C}$,反应时通 N_2 保护,反应结束后用水稀释、分离、干燥,得到格氏物(化合物(II-3));

[0026] 2) 将上述格氏物与1.5倍碳酸钠、3倍间氯过氧苯甲酸在氯仿中反应,反应温度为 $-20 \sim -15^{\circ}\text{C}$,反应至完全。用硫酸调节溶液pH值至3,分离、干燥得到化合物(III-3),总收率77.9%。

[0027]



[0028] 实施例 4

[0029] 1) 9,11-环氧-孕甾-1,4,16-三烯-3,20-二酮(化合物(I-4))5.0g与0.03倍醋酸亚铜、1.2倍的三甲基氯硅烷、3倍六甲基磷酰三胺溶于20ml四氢呋喃中,缓慢加入溶于四氢呋喃的1.2倍溴化甲基镁进行格氏反应,反应温度为 $-25 \sim -15^{\circ}\text{C}$,反应时通 N_2 保护,反应结束后用水稀释、分离、干燥,得到格氏物(化合物(II-4));

[0030] 2) 将上述格氏物与2倍碳酸钠、3倍间氯过氧苯甲酸在苯中反应,反应温度为 $-30 \sim -25^{\circ}\text{C}$,反应至完全。用盐酸调节溶液pH值至3,分离、干燥得到化合物(III-4),总收率80.1%。

[0031]

