



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103980172 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 13

(21) 申请号 201410171788. 2

(22) 申请日 2014. 04. 26

(71) 申请人 湖南华腾制药有限公司

地址 410205 湖南省长沙市长沙高新开发区
文轩路27号麓谷钰园C2幢N单元1308
号

(72) 发明人 邓泽平 陈芳军

(51) Int. Cl.

C07C 401/00 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书3页 附图1页

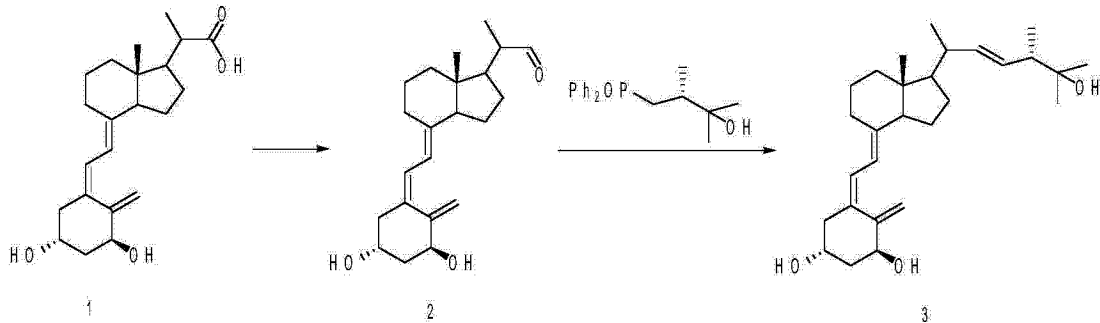
(54) 发明名称

一种 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D2 的制备方法

(57) 摘要

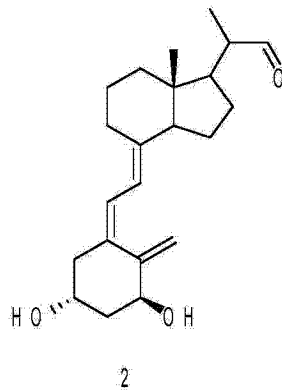
本发明公开了一种 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D2 的制备方法, 以 2-((7R, E)-4-((Z)-2-((3S, 5R)-3, 5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙基)-7a-甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸为原料, 经过还原、维悌希反应得到 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D2。

1. 一种制备 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D₂ 的方法, 其特征是以 2-((7R, E)-4-((Z)-2-((3S, 5R)-3, 5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙基)-7a-甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸为起始原料, 经过还原、维悌希反应得到 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D₂, 合成路线如下。

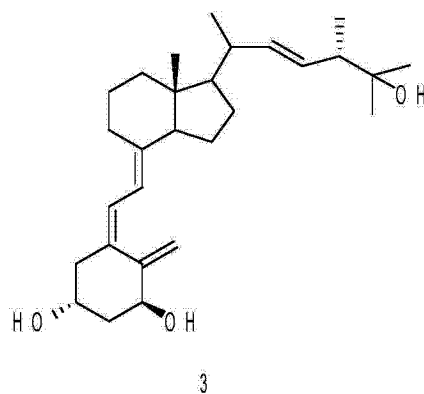


2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征为所述的 2 步反应是,

(1) 以 2-((7R, E)-4-((Z)-2-((3S, 5R)-3, 5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙基)-7a-甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸为起始原料, 经还原反应得到 2,



(2) 把 2 与 (R)-4-(二苯基磷)-2,3-二甲基丁-2-醇反应, 得到 3, 即 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D₂。



3. 根据权利要求 1-2 的方法, 其特征在于, 所述的合成化合物 2 的还原反应所用的还原剂选自硼氢化钠、硼氢化锂、四氢铝锂、二异丁基氢化铝、氰基硼氢化钠中的一种或两种的混合物; 所述的合成化合物 3 的维悌希反应所用的碱选自甲基锂、乙基锂、苯基锂、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂中的一种或几种的混合物。

4. 根据权利要求 1-2 的方法, 其特征在于, 所述的合成化合物 2 的还原反应所用的溶剂

选自四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、甲苯、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯中的一种或几种的混合物；所述的合成化合物 3 所用的溶剂选自乙醚、四氢呋喃、二苯醚、呋喃中的一种或几种的混合物。

5. 根据权利要求 1-2 的方法,其特征在于,所述的合成化合物 2 的亲核取代反应温度是 -78°C - 溶剂的回流温度;所述的合成化合物 3 所用的反应温度是 -78°C - 溶剂的回流温度。

6. 根据权利要求 1-5 的方法,其特征在于,所述的合成化合物 2 的反应温度是 -78°C 至室温;所述的合成化合物 3 所用的反应温度是 -78°C 。

一种 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 的制备方法

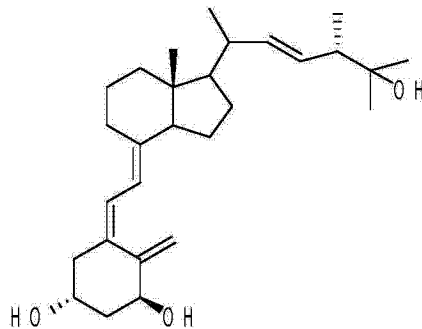
技术领域

[0001] 本发明涉及一种化学药物的新型合成方法,特别涉及化合物 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 合成方法。

技术背景

[0002] 化合物 1 α , 25-二羟基维生素 D₂, 英文名为 1 α , 25-dihydroxyvitamin d₂, CAS: 60133-18-8, 结构式为:

[0003]



[0004] 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 是维生素 D₂ 经肝、肾代谢后的活性形式。在肝脏,维生素 D₂ 经羟化酶催化转变为具有较强生物活性的 1 α , 25-二羟基维生素 D₂, 25-羟基维生素 D₂ 在肾脏进一步被羟化酶羟化为生物活性更强的 1 α , 25-二羟基维生素 D₂, 其生物活性强度是维生素 D₂ 的 10000 倍。在肾脏形成的 1 α , 25-二羟基维生素 D₂, 经血液抵达肠道和骨, 促进钙磷吸收和骨钙动员, 升高血钙水平。1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 促进小肠上细胞对 Ca²⁺ 的吸收, 可能是通过以下三个途径实现的: 1) 肠上皮细胞对 Ca²⁺ 的吸收速率与钙结合蛋白的数目成正比, 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 能促进该种蛋白质的生成, 钙结合蛋白在细胞内存在的时间很长, 即使去除激素几周仍可存在, 因此作用时间持久; 2) 促进上皮细胞刷状边缘上钙激活 ATP 酶的生成; 3) 促进上皮细胞内碱性磷酸酶的形成。

[0005] 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 在骨钙动员和骨盐沉积方面均有重要作用。与甲状旁腺激素一样, 投入大量的维生素 D₂ 可动员骨钙入血。在缺乏维生素 D₂ 的情况下, PTH 对骨的作用明显减弱, 甚至消失。维生素 D₂ 还可通过增加小肠的钙磷吸收而促进骨的钙化。即使小肠吸收不增加仍可促进骨盐沉积, 这可能是使 Ca²⁺ 通过成骨细胞进入骨组织的结果。

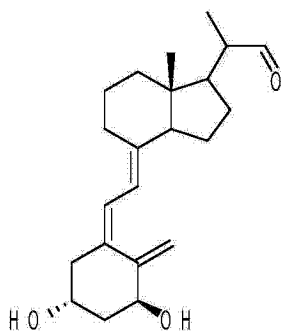
[0006] 由于 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 具有重要的生物活性作用, 研究其人工合成方法对于开拓其应用领域具有重要意义。

发明内容

[0007] 本发明公开了一种 1 α , 25-二羟基维生素 D₂ 的合成方法, 以 2-((7R, E)-4-((Z)-2-((3S, 5R)-3, 5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙基)-7 α -甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸为起始原料, 经过缩合、脱保护得到马沙骨化醇。合成步骤如下:

[0008] (1) 以 2-((7R, E)-4-((Z)-2-((3S, 5R)-3, 5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙

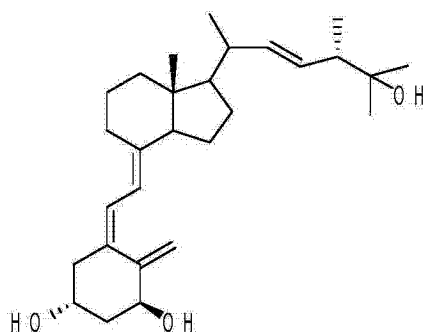
基)-7a-甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸为起始原料,经还原反应得到 2,
[0009]



2

[0010] (2) 把 2 与 (R)-4-(二苯基磷)-2,3-二甲基丁-2-醇反应,得到 3,即 1 α ,25-二羟基维生素 D₂。

[0011]



3

[0012] 在一优选的实施方式中,所述的合成化合物 2 的还原反应所用的还原剂选自二异丁基氢化铝;所述的合成化合物 3 的维梯希反应所用的碱选自苯基锂。

[0013] 在一优选的实施方式中,所述的合成化合物 2 的还原反应所用的溶剂选自四氢呋喃;所述的合成化合物 3 所用的溶剂选自四氢呋喃。

[0014] 在一优选的实施方式中,所述的合成化合物 2 的亲核取代反应温度是 -78°C - 溶剂的回流温度;所述的合成化合物 3 所用的反应温度是 -78°C 。

[0015] 本发明涉及一种 1 α ,25-二羟基维生素 D₂ 的合成方法,本合成方法具有工艺简单、适合工业化放大生产。

附图说明

[0016] 图 1 是 1 α ,25-二羟基维生素 D₂ 的合成路线图。

[0017] 下面通过实施例对本发明作进一步的描述,这些描述并不是对本发明内容作进一步的限定。本领域的技术人员应理解,对本发明的技术特征所作的等同替换,或相应的改进,仍属于本发明的保护范围之内。

[0018] 具体实施例方式

[0019] 实施例 1

[0020] (1) 化合物 2 的合成

[0021] 把 15g 的 2-((7AR,E)-4-((Z)-2-((3S,5R)-3,5-二羟基-2-亚甲基环己基)亚乙基)-7a-甲基-八氢-1H-茛-1-基)丙酸加入到 200ml 干燥四氢呋喃中,降温至 -78°C ,缓慢加入 6.5g 二异丁基氢化铝, -78°C 搅拌 4 小时,滴加饱和氯化铵水溶液,再加入乙酸乙酯减压浓缩,剩余物用层析柱分离得到产物 7.4g。

[0022] (2) $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D₂ 的合成

[0023] 把 7.4g 化合物 2 溶于 100ml 干燥四氢呋喃,降温至 -78°C ,缓慢加入 1.2g 苯基锂,搅拌 1h,再加入 2.9g (R)-4-(二苯基磷)-2,3-二甲基丁-2-醇,反应 3.5 小时,把反应液倒入 600ml 水中,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗三遍,再用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,剩余物用层析柱分离得到产物 2.6g。

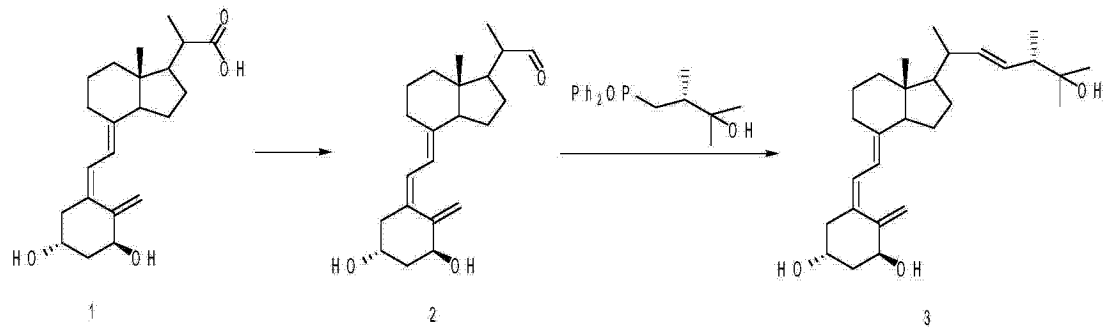


图 1