

芳香酶抑制剂依西美坦(Exemestane) 的合成

徐 军 柴雨柱 严相平 叶惠敏 王浦海 冷宗康(南京 210009 江苏省药物研究所)

摘要 目的: 合成依西美坦并改进合成工艺。方法: 以雄甾烯二酮为原料, 经 Mannich 反应、溴化、脱溴等数步反应制得依西美坦。结果: 所得产物经元素分析、紫外光谱、红外光谱、核磁共振谱及质谱等确证了结构。结论: 此路线是可行的。

关键词 抗癌药; 依西美坦; 合成

Synthesis of aromatase inhibitor exemestane

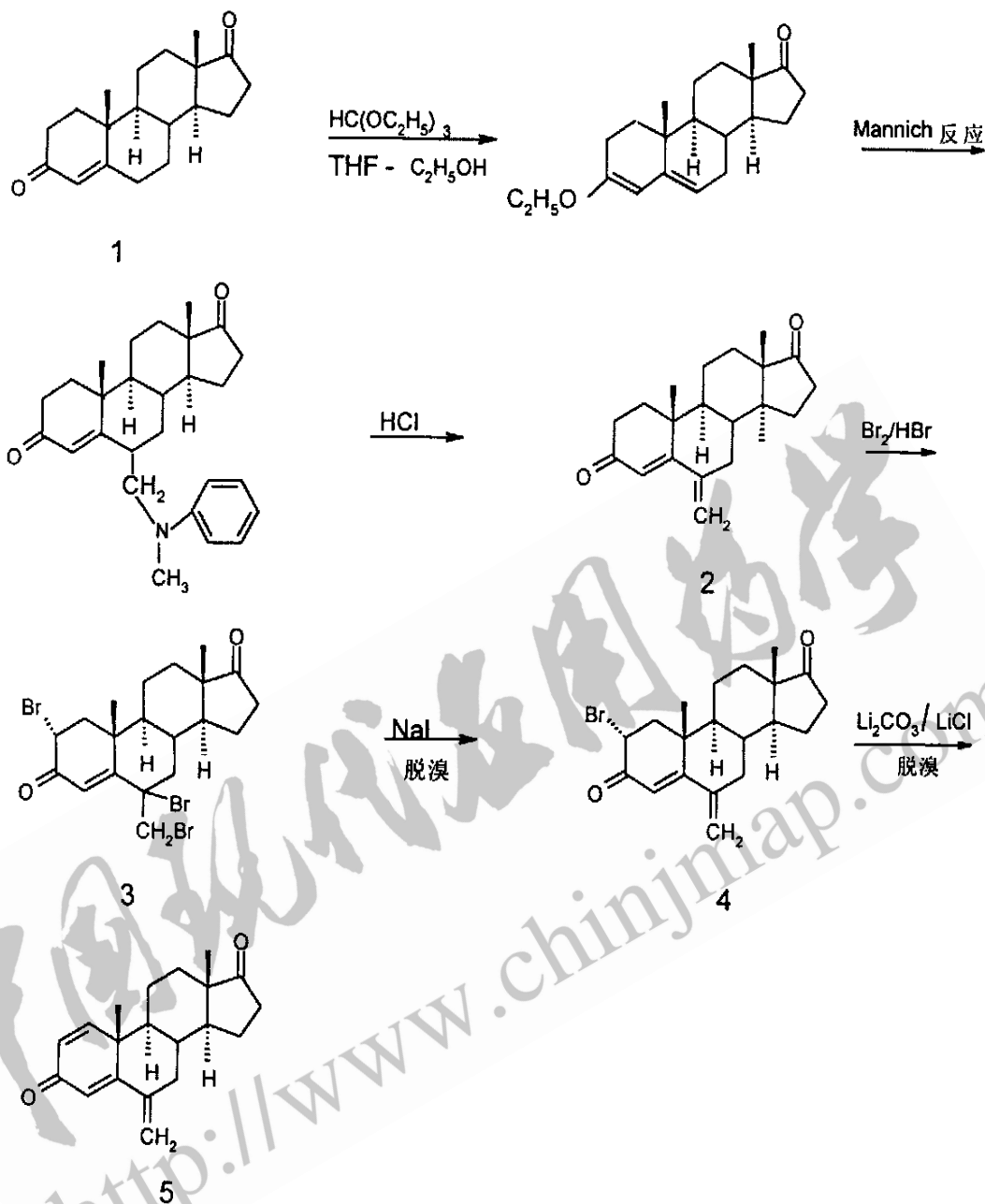
Xu Jun(Xu J), Chai Yuzhu(Chai YZ), Yan Xiangping(Yan XP), Ye Huimin(Ye HM), Wang Puhai(Wang PH), Leng Zongkang(Leng ZK) (Nanjing 210009, Jiangsu Institute of Materia Medica)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize exemestane and optimize the process. **METHOD:** This compound was synthesized by steps of Mannich reaction, bromination, and debromination. **RESULT:** Chemical structure of the product was confirmed by element analysis, UV, IR, ¹HNMR, and EI-MS etc. **CONCLUSION:** This synthetic method was feasible.

KEY WORDS anticancer, exemestane, synthesis

依西美坦(Exemestane, 5)的化学名为 6-亚甲基雄甾-1, 4-二烯-3, 17-二酮, 是一种芳香酶抑制剂, 用于治疗晚期乳腺癌。美国食品和药品管理局于 1999 年批准上市。作者参考文献方法 [A. Longo, P. Lombardi. Synthesis of 6-methylene derivatives of androsta-1, 4-diene-3, 17-dione. US 4, 990, 635, 05Feb 1991(CA1990, 112: 36257j)] 以雄甾烯二酮(1)为原料经 Mannich 反应、溴化、脱溴等四步反应制得 5, 并对

文献方法进行了改进。在制备 6-亚甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮(2)的后处理过程中, 改用四氢呋喃-水作洗涤溶剂, 提高了产品纯度; 制备 2-溴-6-亚甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮(4)时, 省去了文献中氯仿提取、浓缩的操作步骤, 直接用饱和硫代硫酸钠溶液处理反应液, 简化了操作; 制备 5 时需较高的温度下反应, 为减少副反应的发生, 增加了氮气保护, 提高了产品品质。



实验部分

熔点用 Yanaco MP-S3 型熔点仪测定, 温度计读数未经校正。元素分析用 Foss Heraeus CHN-O-Rapid 型元素分析仪测定。UV 用岛津 2401-PC 型紫外吸收光谱仪测定。IR 用 Impact 410 型红外光谱仪测定。¹H NMR 用 Bruker AM-500 型核磁共振仪测定。MS 用 VGZAB-MS 型质谱仪测定。

6-亚甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮(2)的制备

在 1000ml 反应瓶中依次加入四氢呋喃 200ml、乙醇 30ml、原甲酸三乙酯 30.0ml (0.180mol)、对甲苯磺酸 0.9g (0.005mol) 及雄甾烯二酮(1) 30.0g (0.105mol), 于 42℃ 搅拌反应 1h。冷却至室温, 加入 N-甲基苯胺 11.7ml (0.110mol)、37~40% 甲醛 15.0ml (0.173mol), 40~42℃ 反应 3h。冰浴冷却至 3~8℃, 滴加浓盐酸 75ml (30ml), 室温反应 1h。冰浴冷

至 2~5℃, 滴加 530ml 水, 搅拌 2h, 放置析晶。抽滤, 以水-THF (9:1) (50ml × 2)、水洗滤饼, 干燥得浅黄色固体(2) 23.4g, 收率 74.6%, mp 161~163℃ (文献收率 73%, mp 160~163℃)。

2, 6-二溴-6-溴甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮(3)的制备

将化合物 2 20.0g (0.067mol) 悬浮于 600ml 乙醚中, 冰浴(0℃)下加入 1ml 33% HBr/HAc 溶液, 缓慢滴加 10% Br₂/HAc 溶液 75ml (1h), 0~3℃ 搅拌反应 1.5h。加入 50% 乙醇 400ml, 于 3~7℃ 反应 1h。蒸去乙醚, 抽滤, 滤饼用 50% 乙醇 400ml 洗涤, 干燥得浅黄色固体(3) 28.78g, 收率 80.0%, mp 121~123℃ (文献收率 84.0%)。

2-溴-6-亚甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮(4)的制备

将化合物 3 25.0g (0.0465mol)、碘化钠 55.9g (0.

372m ol) 溶于 500m l 丙酮, 加热回流反应 30m in。冷却至室温, 滤除固体, 滤液浓缩至干, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 150m l, 析出浅黄色固体。抽滤, 滤饼依次用饱和硫代硫酸钠溶液 50m l、水洗涤, 干燥得浅黄色结晶(4) 17. 2g, 收率 97. 8%, m p 152~ 162℃。

6-亚甲基雄甾-1, 4-二烯-3, 17-二酮(5)的制备

于 500m l 反应瓶中加入化合物 4 16. 0g(0. 0424m ol)、氯化锂 36. 0g(0. 610m ol)、碳酸锂 31. 6g(0. 427m ol)、DMF 400m l, 在氮气保护下加热(116~ 118℃) 搅拌反应 12h。冷至室温, 滤除固体, 将滤液倾入 1600m l 水中, 析出浅土黄色固体。抽滤, 滤饼用 100m l 水-DMF(3: 1) 及水(100m l× 4) 洗涤, 干燥得土黄色固体(5 粗品) 9. 3g, 收率 74%, m. p. 166~

180℃。经硅胶柱层析精制, 以石油醚(30~ 60℃)-乙酸乙酯梯度洗脱, 得浅黄色结晶 5. 4g, 收率 43%, m p 193~ 195℃(文献收率 47% m p 192~ 195℃)。元素分析 $C_{20}H_{24}O_2$, 计算值(%): C 81. 04, H 8. 16; 实测值(%): C 80. 91, H 8. 11。UV (EtOH) λ_{max} : 247(ϵ 14, 580)。IR(KBr) ν cm^{-1} : 3081, 3048(=CH₂, =CH), 2941, 2868(CH₃, CH₂), 1733, 1657(O=C), 1620, 1600(C=C)。¹H NMR(CDCl₃) δ ppm: 0. 92(s, 3H, CH₃), 1. 15(s, 3H, CH₃), 1. 29~ 2. 61(6 组多重峰, 13H), 5. 02(d, 2H, =CH₂), 6. 15(s, 1H, =CH-), 6. 23(d, 1H, =CH), 7. 07(d, 1H, =CH)。EI-MS m/z: 296(M⁺, 20. 7%)。

收稿日期: 2001- 04- 08