

抗肿瘤新药——依西美坦的合成工艺研究

刘 滔 姚爱平 胡永洲(杭州 310031 浙江大学药学院)

摘要 目的:改进抗肿瘤新药——依西美坦的合成方法。方法:以去氢表雄酮为原料,经沃氏氧化、亚甲基化和脱氢而得。结果:合成产物的化学结构经元素分析、红外光谱、核磁共振和质谱等确证。结论:此合成路线是完全可行的。

关键词 依西美坦;雄甾-1,4-二烯-6-亚甲基-3,17-二酮;抗肿瘤新药;合成

A study on the synthesis of a new antitumor drug - Exemestane

Liu Tao, Yao Aiping, Hu Yongzhong(College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang 310031)

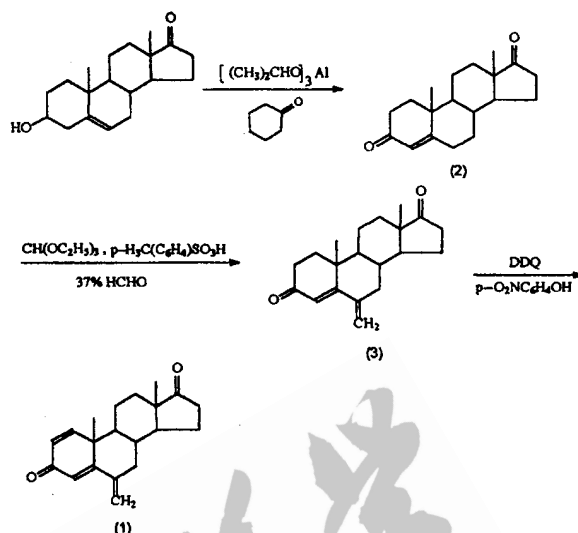
ABSTRACT **OBJECTIVE:**To modify the synthetic method of the new antitumor drug - Exemestane. **METHOD:**Exemestane was synthesized by steps of Oppenauer oxidation, methylenation and dehydrogenation, starting from 5 α -Epiandrosterone-17-one. **RESULTS:** The chemical structure of synthetic product was confirmed by element analysis, IR, ^1H NMR and MS. **CONCLUSION:**This synthetic route is practical.

乳腺癌是妇女常见的恶性肿瘤之一,其中约 1/3 的患者的肿瘤生长需高水平的雌激素来维持,即具有雌激素依赖性的特征。依西美坦(Exemestane, 1),是一种作用不同于抗雌激素药的新型的不可逆的芳香化酶抑制剂。其作用机理在于抑制芳香化酶的活性部位,使之灭活,从而使循环中的雌激素水平迅速、持续地降低,起到阻滞肿瘤生长的作用。该药的作用比同类的芳香化酶抑制剂福美坦(Formestane)要强,而毒性更低。更重要的是,本品不存在前者口服发生偶合的缺点,故可制成多种剂型。该药于 1999 年 10 月在美国上市,主要用于雌激素依赖性的肿瘤和绝经后的乳腺癌^[1]。

文献报道(1)的合成路线主要有三种:①以雄甾-4-烯-3,17-二酮(2)为原料,在无水醋酸钠、甲缩醛、三氯氧磷存在下制得 6-亚甲基化合物(3)^[2],再用 DDQ 脱氢氧化制得目标化合物^[3];②以雄甾-4-烯-3,17-二酮(2)为原料,加入对甲苯磺酸、原甲酸三乙酯和甲醛,并用盐酸处理得 6-亚甲基化合物(3),然后用溴进行 2-位取代和 6-亚甲基的加成,再用碘化钠脱溴、碳酸锂和氯化锂脱溴化氢得目标物^[4];③以脱氢睾酮为原料,在多聚甲醛和二甲胺存在下制得 6-亚甲基脱氢睾酮,再用 Jones 试剂氧化 17-位羟基得目标物^[5]。以上三种方法各有优缺点。我们采用去氢表雄酮为起始原料,经沃氏氧化、亚甲基化和用 DDQ 脱氢合成依西美坦。此方法与已报道的三种方法相比具有无可比拟的优点。因为①法第一步亚甲基化的反应虽然操作简单,但我们曾模拟进行试验时发现,产物重结晶纯化时结晶极其困难,且有大量的油状物粘附于结晶上,影响了产物的纯度和收率;②法第一步亚甲基化的反应虽然收率较高,但在脱氢这一步需先经溴化,然后进行脱溴和脱溴化氢,我们进行试验时发现反应条件较难控制,产物斑点亦较杂,且溴液对设备腐蚀性较大,不利于工业化生产;③法的两步反应都很容易进行,但反应起始物脱氢睾酮国内未有市售,若按传统方法制备则势必增加反应步骤,使生产成本增高。而我们所采用的方法是在文献报道的基础上作了一些改进的,其中在用 DDQ 脱氢氧化这一步,我们通过实验发现,在这一过程中必须加入弱酸催化剂,如对硝基酚、苦味酸等来催化脱氢,否则就得不到依西美坦;而且文献^[5,6]报道,产物的纯化精制均采用柱层析法,显然该法不适合工业化生产,经多次探索发现,粗品可采用溶媒法经二次重结晶纯化而得到。故本方法具有原料易得、操作易控制,容易实现工业化等优点。其合成路线如下:

实验部分:

仪器:熔点用 MRS-1A 熔点仪测定,IR 用岛津 IR-460 型红外吸收光谱仪测定,¹H NMR 用 Bruker AVANCE DMX-500 型超导核磁共振仪测定,TM 为内标,MS 用 TRACE-2000 GS MS 质谱仪测定,元素分析用 EA1110 型元素分析仪测定。



1 雄甾-4-烯-3,17-二酮(2)的合成

去氢表雄酮(60g, 0.21 mol)溶于甲苯(600 ml),加热回流带水 40 min,稍冷后加入环己酮(120 ml, 1.16 mol),继续回流带水 20 min,稍冷,加入异丙醇铝(12g, 0.059 mol),回流 1.5 h (用 TLC 跟踪)。冷至室温后,反应液依次用 10% H₂SO₄ 液(120 ml x 3)、5% NaOH 液(120 ml x 2)洗涤后,再用饱和 NaCl 溶液洗至中性,减压回收甲苯,残留液加适量石油醚,冷却结晶,抽滤,滤饼用少量石油醚洗涤,80℃烘干,得白色固体 54.1g,收率为 90.7%,mp 165-167℃(文献^[7] 173-174℃)。

2 雄甾-4-烯-6-亚甲基-3,17-二酮(3)的合成

将雄甾-4-烯-3,17-二酮(2)(40g, 0.14 mol),无水四氢呋喃(260 ml)、乙醇(40 ml)、原甲酸三乙酯(40 ml, 0.24 mol)、对甲苯磺酸(1.04g, 6.06 mmol)依次加到反应瓶内,40-45℃反应 1 h,加入对甲苯磺酸(1.04g, 6.06 mmol),40-45℃继续反应 1 h 后,加入 37% 甲醛水溶液(18 ml, 0.22 mol),并维持此温度反应 2 h。冷至 20℃,滴加浓盐酸(100 ml),加毕,维持此温度反应 2 h,冰浴冷至 0-5℃,加水 700 ml,搅拌 2 h,抽滤,少量石油醚洗涤,干燥得淡黄色固体 32.5g,收率为 78%,mp 159-162℃(文献^[3] 收率为 73%,mp 160-163℃)。

3 雄甾-1,4-二烯-6-亚甲基-3,17-二酮(1)的合成

将雄甾-4-烯-6-亚甲基-3,17-二酮(3)(40g, 0.13 mol)、对硝基酚(20g, 0.14 mol)和无水氯仿(1600 ml)加到反应器内,加热至回流,加入 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)(60g, 0.26 mol),回流 5 h。待反应液冷至室温,抽滤,滤液依次用 5% NaOH 液(100 ml x 3)、10% H₂SO₄ 液(100 ml x 3)、饱和 NaHCO₃ 液(60 ml x 2)和饱和 NaCl 液(60 ml x 2)洗涤,回收溶剂后,得粗品。加乙醇 240 ml 使溶,加水 100 ml,活性炭脱色,过滤,减压回收部分溶剂,析出淡黄色固体,收集固体,用甲醇-水(1:1)重结晶,所得结晶再次用乙酸乙酯-石油醚(1:1)重结晶,得类白色结晶 16.3g,收率为 41%,mp 193℃(文献^[3] mp 192-195℃)。

元素分析 C₂₀H₂₄O₂, 实测值(%): C 80.65 H 8.23; 计算

值(%) C 81 .04 H 8 .05 。

IR(KBr ,cm⁻¹) :1732(C = O) ,1657(C = O) ,1620 ,1593
(HC = C) 。

¹HNMR(CDCl₃) δ(ppm) :0 .95(3 H ,s , C₁₉ - H) , 1 .17
(3 H ,s , C₁₈ - H) , 5 .00 ,5 .07(2 H , m , = CH₂) ,6 .18(1 H ,s , C₄
- H) , 6 .25(1 H ,d , C₂ - H) ,7 .09(1 H ,d , C₁ - H) 。

MS(M/ Z) :148 (100 %) , 105 (44 %) , 91 (35 %) , 79
(28 %) , 149(28 %) , 41(27 %) , 133(26 %) , 55(24 %)

参考文献

- 1 霍彬. 甾体芳构化酶抑制剂 Exemestane. 药学进展 2000 ;24
(2) :118 .
- 2 D.Burn . Modified steroid hormones . Tetrahedron 1964 ;20 :597 .
- 3 Annen. K. ; H. Inaurent . ; H. Hofmeister . *et al* . Process for

preparing 6- methylene steroids . US 4322349 1987(CA 1982 ;96 :
6951q) .

- 4 Antonio L. Improvement in the synthesis of 6- methylene deriva-
tives of androsta-1 , 4- diene-3 , 17- dione . EP326340 , 1989 (CA
1989 ; 112 : 36257j) .
- 5 Antonio L. ; Paolo L. Process for the preparation of 6- methylene
derivatives of androsta-1 , 4- diene-3 , 17- dione . US 4376045 , 1989
(Also see EP 307134 , 1989) (CA 1989 ; 111 : 134643f) .
- 6 Franco B. ; Natale B. ; Paolo L. Substituted androsta-1 , 4- diene-
3 , 17- dione . US 4904650 1990(CA 1990 ; 106 : 162586e) .
- 7 Susan Budavari . The merck index . Vol 12 . ed 12 . Merck reseach
laboratories division of Merck & CO. , Inc : Merck & CO. , Inc ,
1996 : 107 .

收稿日期 : 2001 - 08 - 23