

说明书

一种依西美坦的合成方法

5 技术领域

本发明属于药物化学合成技术领域，具体地说，涉及一种依西美坦的合成方法。

背景技术

- 10 依西美坦(Exemestane)化学名称为 1,4-二烯-3,17-二酮-6-亚甲基雄烷或 6-亚甲基雄甾-1,4-二烯-3,17-二酮，为白色或类白色结晶性粉末，熔点 192 ~ 193℃，无臭味，易溶于三氯甲烷，微溶于乙酸乙酯、丙酮、甲醇或乙醇，在水中几乎不溶。1992 年，Di Salle 发现依西美坦的结构与甾体芳香化酶的自然底物相似，能不可逆地与芳香化酶的活性位点结合而使其灭活。依西美
- 15 坦能特异性导致芳香化酶失活，阻断芳构化反应，从而抑制雌激素生成，降低血液中雌激素水平达到治疗乳腺癌的目的。依西美坦是 Pharmacia & Upjohn Company (玛西亚普强公司)开发的一种口服不可逆芳香化酶灭活剂，商品名 Aromasin®，于 1999 年 10 月 21 日获得美国 FDA 批准上市，2008 年 12 月 17 日获批进入中国市场，临床适用于经他莫昔芬辅助治疗 2-3 年后，
- 20 绝经后雌激素受体阳性妇女的早期浸润性乳腺癌的辅助治疗，直至完成总共 5 年的辅助内分泌治疗；以及用于经他莫昔芬治疗后，其病情仍有进展的自然获人工绝经后妇女的晚期乳腺癌，及用作早期乳腺癌的辅助治疗，疗效确切且耐受性良好。

目前文献报道依西美坦的合成工艺有以下几种方法：

- 25 (1) Antonio 等人报道 (Antonio Longo PL: SYNTHESIS OF 6-DIENE-3,17-DIONE DERIVATIVES OF ANDROSTA-1,4-DIENE-3,17-DOONE. United States Patent 1989)，以雄甾-4-烯-3,17-二酮为原料与二甲胺盐酸盐、多聚甲醛经 Mannich 反应制得 6-亚甲

基-4-烯-3, 17-雄甾二酮, 再经 2, 3-二氯-5, 6-二氰基苯醌(DDQ)或四氯苯醌等氧化剂氧化脱氢制得产品。此方法路线简洁, 第一步亚甲基化反应操作简单, 但结晶纯化时极其困难, 且有大量油状物粘附于结晶上, 影响了产物的纯度和收率, 收率仅为 70%, 粗品含量为 70%~75%; 第二步氧化脱氢技术难度较大, 且 DDQ 反应后产生有色溶液后处理较为麻烦。此后, 邵颖 (邵颖等. 中国医药工业杂志, 2001, 32(8): 345-346.)、刘滔 (刘滔等. 中国现代应用药学, 2002, 19(5): 359-361.)、杨建锋 (杨建锋等. 中国医药工业杂志, 2017, 48(2): 163-165.)、徐慧婷 (徐慧婷. 依西美坦的合成新工艺及其螺环衍生物的研究[D]. 2018.) 等在此方法的基础上进行改进, 将雄甾-4-烯-3, 17-二酮先与原甲酸三乙酯、N-甲基苯胺及 40% 甲醛溶液缩合制得 6-亚甲基雄甾-4-烯-3, 17-二酮, 再经氧化制得依西美坦, 纯度 98%, 总收率最高为 42% (杨建锋等. 中国医药工业杂志, 2017, 48(2): 163-165.)。对于 6-亚甲基-4-烯-3, 17-雄甾二酮脱氢反应也有文献报道溴化脱氢法 (A. Longo, P. Lombardi, US Pat. 4,990,635; 徐军等. 中国现代应用药学, 2002, 19(1): 44-46.) 和 IBX 氧化脱氢法 (CN02137599.2; CN201610624506.9)。以上方法的第二步脱氢反应的氧化剂用量较大 (原料的 2-5 倍量), 氧化产物纯化困难, 需经柱色谱纯化或者氧化反应收率较低 (41-53%)。

(2) Antonio 等报道 (A. Longo, P. Lombardi, US Pat. 4,876,045; BUZZETTI F, et al. Steroids, 1993, 58(11): 527-532.) 以脱氢睾酮为原料, 先与二甲胺盐酸盐和多聚甲醛发生 Mannich 反应制得 6-亚甲基脱氢睾酮, 再经 Jones 试剂氧化 17 位羟基得到依西美坦。该路线中起始原料比较昂贵, 首步收率较低(35%), 且 Jones 试剂污染较大, 工业化生产成本较高。

(3) 文献报道的其他方法还有: 以 1,4-雄烯二酮为原料, 17 位羰基经乙二醇进行缩酮保护、再经 Mannich 反应引入 6 位亚甲基、脱保护得到依西美坦, 总收率 21% (CN201711211243.X; 罗秋露等. 安徽化工, 2016, 42(5): 58-59.); 以 1,4-雄烯二酮为原料, 17 位羰基经羟胺保护成酮肟、再经 Mannich 反应引入 6 位亚甲基、脱保护得到依西美坦, 总收率 23.2% (CN201410292857.5; 钱诗筠等. 山东化工, 2016(45):17-18.); 以 1,4-雄烯二酮为原料, 与四氢吡咯和甲醛一锅反应生成 6-羟甲基-1,4-雄烯二酮, 再经

分子内脱水反应得到依西美坦，总收率 6-7.4 % (GÖRLITZER K et al. Pharmazie, 2006, 61(7): 575-581.)

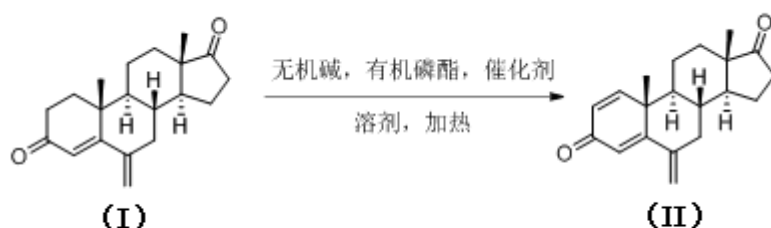
现有方法脱氢反应的氧化剂用量较大，氧化产物纯化困难，或起始原料比较昂贵、污染较大，生产成本较高。

5

发明内容

有鉴于此，本发明针对上述的问题，提供了一种依西美坦的合成方法，该方法步骤简单、产品收率高、纯化方法简单，能够大量制备依西美坦，用于依西美坦的原料药生产。

10 为了解决上述技术问题，本发明公开了一种依西美坦的合成方法，其合成路线如下：



具体地，以 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮 (I) 为原料，在有机溶剂中、氮气保护下、无机碱的存在下，有机磷酸酯类化合物做配基，加热回流条件下经催化剂催化直接对原料进行选择性的 $\Delta^{1,2}$ 脱氢反应，反应一段时间后，经
15 后处理得到依西美坦 (II)。

可选地，包括以下步骤：

步骤 1、将有机磷酸酯类化合物溶入有机溶剂中，再加入催化剂，在氮气保护室温下搅拌反应，再加入无机碱和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮，加热至回流反应；

20 步骤 2、冷却至室温，抽滤除去固体不溶物，滤液经减压蒸馏去除有机溶剂，再加入水，用二氯甲烷萃取，3 次；

步骤 3、有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤，2 次，分液，将有机相

进行减压蒸馏去除溶剂，剩余物用甲醇溶解、活性炭脱色，过滤，室温结晶，再用乙醇重结晶，减压干燥得到类白色固体依西美坦。

可选地，所述步骤 1 中的 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮、无机碱、有机磷酸酯类化合物配基与催化剂的摩尔比为 1: 4~6: 3~6: 0.02~0.05。

5 可选地，所述步骤 1 中的有机溶剂为无水 N,N-二甲基甲酰胺或无水四氢呋喃。

可选地，所述步骤 1 中的无机碱为无水碳酸钾或无水碳酸钠。

可选地，所述步骤 1 中的有机磷酸酯类化合物为磷酸烯丙基二乙酯或磷酸烯丙基二甲酯。

10 可选地，所述步骤 1 中的催化剂为 10%钨碳、醋酸钨或 10%氢氧化钨碳。

可选地，所述步骤 1 中的搅拌反应的时间为 0.5h; 回流反应时间为 12~48 h。

可选地，所述步骤 2 中的减压蒸馏温度为 50-80℃。

可选地，所述步骤 3 中减压蒸馏温度为 30℃，减压干燥温度为 50℃。

15 与现有技术相比，本发明可以获得包括以下技术效果：

1) 本发明以 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮为原料，在有机溶剂中、氮气保护下、无机碱的存在下、有机磷酸酯类化合物做配基，加热条件下经催化剂催化直接进行选择性的 $\Delta^{1,2}$ 脱氢反应，经后处理后得到依西美坦。

20 2) 相较传统的合成方法，该路线通过催化剂对 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮进行 1,2 选择性脱氢制备依西美坦，避免使用苯醌类氧化剂及 Jones 氧化剂等，简化了后续纯化过程、提高了收率、减少生产过程中的污染问题。

3) 本发明采用简便的、新的合成路线实现了依西美坦的合成，产率较高、纯化容易，为依西美坦的生产提供了新方法。

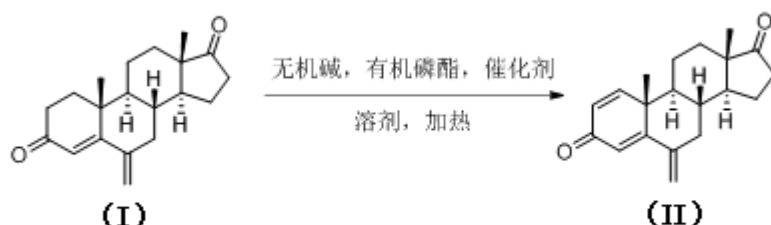
25 当然，实施本发明的任一产品并不一定需要同时达到以上所述的所有技术效果。

具体实施方式

以下将配合实施例来详细说明本发明的实施方式，藉此对本发明如何应

用技术手段来解决技术问题并达成技术功效的实现过程能充分理解并据以实施。

本发明公开了一种依西美坦的合成方法，其合成路线如下：



5 包括以下步骤：

步骤 1、将有机磷酸酯类化合物溶入有机溶剂中，再加入催化剂，在氮气保护室温下搅拌反应 0.5h，再加入无机碱和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮，加热至回流反应 12~48 h；

10 其中，6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮、无机碱、有机磷酸酯类化合物配基与催化剂的摩尔比为 1：4-6：3~6：0.02~0.05。

有机溶剂为无水 N,N-二甲基甲酰胺或无水四氢呋喃。

无机碱为无水碳酸钾或无水碳酸钠。

有机磷酸酯类化合物为磷酸烯丙基二乙酯或磷酸烯丙基二甲酯。

催化剂为 10%钯碳、醋酸钯或 10%氢氧化钯碳。

15 步骤 2、冷却至室温，抽滤除去固体不溶物，滤液在 50-80℃的温度条件下经减压蒸馏去除有机溶剂，再加入水，用二氯甲烷萃取，3 次；

步骤 3、有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤，2 次，分液，将有机相于 30℃下减压蒸馏去除溶剂，剩余物用甲醇溶解、活性炭脱色，过滤，室温结晶，再用乙醇重结晶，于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦。

20 实施例 1

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水 N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中，再加入 10%钯炭(2.5 g)，在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h，再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9

g, 90 mmol), 加热至回流反应 16 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 5 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17 g, 收率 64%), 纯度 97.23% [HPLC 峰面积归一化法: 色谱柱 Agilent ZORBAX 300 Extend-C₁₈ 柱(4.6 mm×100 mm, 3.5 μm); 流动相 乙腈: 水(1:1); 检测波长 254 nm; 柱温 25℃; 流速 1 mL/min; 保留时间 2.7 min]。mp 191~193℃。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ 7.08(d, *J*=10.2 Hz, 1H, C=CH), 6.26(dd, *J*=10.2、1.8 Hz, 1H, CH=C), 6.18(d, *J*=1.8 Hz, 1H, CH=C), 5.07(s, 1H, C=CH₂), 5.00(s, 1H, C=CH₂), 2.63(d, *J*=9.4 Hz, 1H), 2.50(dd, *J*=19.4、8.9 Hz, 1H), 2.08~2.17(m, 1H), 1.96~2.03(m, 1H), 1.88~1.96(m, 4H), 1.67~1.75(m, 1H), 1.59~1.67(m, 1H), 1.30~1.40(m, 3H), 1.17(s, 3H, CH₃), 0.95(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ 219.63, 186.36, 167.20, 154.02, 145.27, 127.84, 122.80, 112.48, 50.78, 49.90, 47.64, 43.64, 39.25, 35.62, 35.31, 31.13, 22.03, 21.83, 19.70, 13.82; ESI-MS(*m/z*): 297.3[M+H]⁺。

10

15

其中, 收率计算公式为: 收率=实际产品质量/理论产品质量=实际产品质量/(原料摩尔量*产品摩尔质量); 产品纯度由高效液相色谱仪(HPLC)测定得到, 下同。

20 实施例 2

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入 10% 钯炭(1.9 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(49.8 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 25 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(14.1 g, 收率 53%), 纯度 97.11%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 3

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入 10% 钯炭(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(74.7 g, 0.54 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(14.9 g, 收率 56%), 纯度 97.58%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 4

将磷酸烯丙基二乙酯(104.8 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入 10% 钯炭(4.8 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 12 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(18.1 g, 收率 68%), 纯度 97.82%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 5

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水四氢呋喃(THF, 300 mL)中, 再加入 10% 钯炭(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(49.8 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 36 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 50℃下减压蒸去大部分 THF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(13.6

g, 收率 51 %), 纯度 97.35 %。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 6

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入醋酸钯(0.4 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h,
5 再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 18 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃
10 下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(16.8 g, 收率 63 %), 纯度 97.68 %。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 7

将磷酸烯丙基二乙酯(104.8 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入醋酸钯(1 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h,
15 再加入无水碳酸钠(47.7 g, 0.45 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 12 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃
20 下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17.3 g, 收率 65 %), 纯度 97.83 %。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 8

将磷酸烯丙基二乙酯(52.4 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入 10 % 氢氧化钯碳(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌
25 反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)

脱色，过滤，室温结晶，再用乙醇(50 mL)重结晶，于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17.3 g, 收率 65 %)，纯度 97.51 %。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 9

- 5 将磷酸烯丙基二乙酯(104.8 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中，再加入 10 % 氢氧化钡(6.25 g)，在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h，再加入无水碳酸钠(47.7 g, 0.45 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol)，加热至回流反应 24 h。冷却至室温，抽滤除去固体不溶物，滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF，再加入水(100 mL)，用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤，分液，将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂，剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色，过滤，室温结晶，再用乙醇(50 mL)重结晶，于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17.8 g, 收率 67 %)，纯度 97.65 %。结构表征如实施例 1 所示。

15 实施例 10

- 将磷酸烯丙基二甲酯(40.5 g, 0.27 mol)溶入无水四氢呋喃(THF, 300 mL)中，再加入 10 % 钡炭(4.8 g)，在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h，再加入无水碳酸钠(47.7 g, 0.45 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol)，加热至回流反应 48 h。冷却至室温，抽滤除去固体不溶物，滤液 50℃下减压蒸去大部分 THF，再加入水(100 mL)，用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤，分液，将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂，剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色，过滤，室温结晶，再用乙醇(50 mL)重结晶，于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(15.2 g, 收率 57 %)，纯度 97.42 %。结构表征如实施例 1 所示。

25 实施例 11

将磷酸烯丙基二甲酯(81.5 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中，再加入 10 % 钡炭(2.5 g)，在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h，再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol)，加热至回流反应 36 h。冷却至室温，抽滤除去固体不溶物，

滤液 50℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依
5 西美坦(16.5 g, 收率 62%), 纯度 97.53%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 12

将磷酸烯丙基二甲酯(40.5 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入 10% 钯炭(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(49.8 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9
10 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 50℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依
15 西美坦(14.9 g, 收率 56%), 纯度 97.35%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 13

将磷酸烯丙基二甲酯(81.5 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入 10% 钯炭(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(74.7 g, 0.54 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9
20 g, 90 mmol), 加热至回流反应 12 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 50℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依
25 西美坦(15.4 g, 收率 58%), 纯度 97.49%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 14

将磷酸烯丙基二甲酯(81.5 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入 10% 钯炭(1.9 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钾(74.7 g, 0.54 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9

g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 5 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(15.4 g, 收率 58%), 纯度 97.47%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 15

将磷酸烯丙基二甲酯(40.5 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入 10% 氢氧化钡碳(2.5 g), 在氮气保护室温下搅拌 10 反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g) 15 脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(16 g, 收率 60%), 纯度 97.66%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 16

将磷酸烯丙基二甲酯(81.5 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入 10% 氢氧化钡碳(6.25 g), 在氮气保护室温下搅拌 20 反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(47.7 g, 0.45 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 24 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 25 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17 g, 收率 64%), 纯度 97.38%。结构表征如实施例 1 所示。

实施例 17

将磷酸烯丙基二甲酯(40.5 g, 0.27 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 200 mL)中, 再加入醋酸钨(0.4 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(38.2 g, 0.36 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 48 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液
5 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(16.5 g, 收率 62%), 纯度 97.38%。结构表征如实施例 1 所示。

10 实施例 18

将磷酸烯丙基二甲酯(81.5 g, 0.54 mol)溶入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF, 300 mL)中, 再加入醋酸钨(1 g), 在氮气保护室温下搅拌反应 0.5 h, 再加入无水碳酸钠(47.7 g, 0.45 mol)和 6-亚甲基雄甾-4-烯-3,17-二酮(26.9 g, 90 mmol), 加热至回流反应 48 h。冷却至室温, 抽滤除去固体不溶物, 滤液
15 80℃下减压蒸去大部分 DMF, 再加入水(100 mL), 用二氯甲烷(70 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤, 分液, 将有机相于 30℃下减压蒸除溶剂, 剩余物用甲醇(80 mL)溶解、活性炭(1 g)脱色, 过滤, 室温结晶, 再用乙醇(50 mL)重结晶, 于 50℃下减压干燥得到类白色固体依西美坦(17.5 g, 收率 66%), 纯度 97.44%。结构表征如实施例 1 所示。

20 上述说明示出并描述了发明的若干优选实施例, 但如前所述, 应当理解发明并非局限于本文所披露的形式, 不应看作是对其他实施例的排除, 而可用于各种其他组合、修改和环境, 并能够在本文所述发明构想范围内, 通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离发明的精神和范围, 则都应在发明所附权利要求的保护范围内。