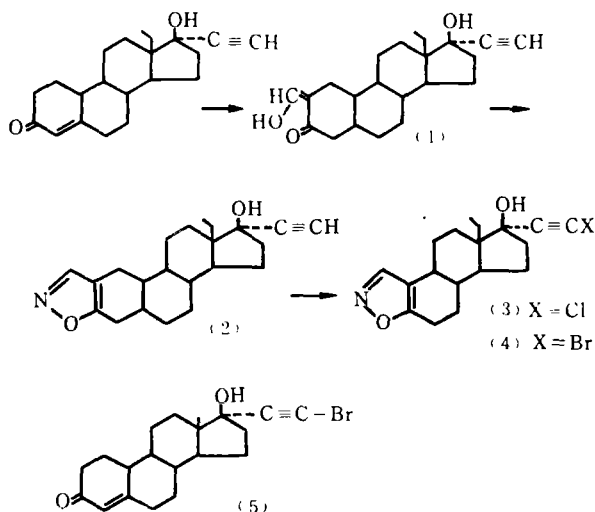


# *dl*-18-甲基炔诺酮-[2, 3, d]-异噁唑及其卤代物的合成

李芳 徐芳 廖清江

(计划生育药物研究中心)

*dl*-18-甲基炔诺酮是现用的避孕药之一。甾体化合物引入 [2, 3 d] 异噁唑环或 C<sub>21</sub> 卤代后生物活性均有不同程度的提高<sup>[1, 2]</sup>。我们参考文献方法<sup>[3, 4]</sup>, 合成了 *dl*-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异噁唑 2; 并采用简便的方法<sup>[5, 6]</sup>, 合成了化合物 2 的卤代物 3、4 及炔诺酮的 C<sub>21</sub> 位溴代物 5; 由 *dl*-18-甲基炔诺酮合成了化合物 1。化合物 1, 3, 4 未见文献报道, 经元素分析, 红外、紫外、核磁确证结构。它们的合成路线如下:



我们还利用放射免疫法测定了化合物与孕酮受体、雌激素受体及雄激素受体的相对亲和力 (RBA), 以及与标准物竞争受体、阻碍标准物与受体结合的有效浓度 IC<sub>50</sub>。

## 实验部分

### 一、化合物合成

熔点未经校正。红外光谱仪为 Shimadzu

IR-440 型; 紫外光谱仪为 Shimadzu UV 254 型; 核磁共振光谱仪为 Varian XE-200 型。

#### 1. 2-羟亚甲基-*dl*-18-甲基炔诺酮 (1) 的制备

消旋 18-甲基炔诺酮 1 g 与甲酸乙酯 2 ml, 甲醇钠 0.5 g 在无水吡啶中反应 3~4 h, 产物倒入冰水中, 用 6 mol/L 盐酸中和, 得淡黄色沉淀, 用甲醇重结晶后得淡黄色晶体: mp 124~126℃; Anal C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>, C 77.42, H 8.50 (Req C 77.43, H 8.24); UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) λ<sub>max</sub> 305, 247 nm; IR (KBr) ν 3556, 3477, 3277, 1649 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (t, 3H), 1.02 (q, 2H), 2.95 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 10.3 (s, 1H) ppm.

#### 2. *dl*-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异噁唑 (2) 的制备

参见文献 [4], 由 1 制得 2, 丙酮/石油醚精制得纯品。Anal C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>, C 78.30, H 8.08, N 4.15 (Req C 77.98, H 8.29, N 4.20); UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) λ<sub>max</sub> 286 (log ε 4.01) nm; IR (KBr) ν 3500, 3430, 2978, 1649 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H), 1.45 (q, 2H), 2.95 (s, 1H), 3.70 (s, 1H) ppm.

#### 3. 21-氯-*dl*-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异噁唑 (3) 的制备

将化合物 2 100 mg, CuCl<sub>2</sub> 50 mg 溶于氯仿-甲醇-丙酮 (2:1:2) 中, 回流 20 h, 用氯仿萃取产物, 干燥后蒸出溶剂, 丙酮/石油醚重结晶得产物 70 mg: mp 83~85℃; Anal C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>ClN, C 71.06, H 7.05, N 3.77, Cl 9.56 (Req C 70.97, H 7.70, N 3.99, Cl 9.93); UV (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 297.2, 246.4; IR (KBr) ν 3474, 2857, 2217, 1778, 618 cm<sup>-1</sup>; NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (t, 3H), 1.67 (q, 2H), 3.58 (s, 1H) ppm.

#### 4. 21-溴-18-甲基炔诺酮-[2, 3 d]-异噁唑 (4) 的制备

将化合物 2 230 mg 溶于丙酮中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 170 mg, AgNO<sub>3</sub> 50 mg, 反应 80 min 后倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 蒸出溶剂, 丙酮/石油醚

重结晶得产品 190 mg; mp 77~79°C; Anal  $C_{22}H_{26}O_2BrN$ , C 63.46, H 6.25, N 3.36, Br 19.23 (Req C 62.90, H 6.63, N 3.47, Br 18.32); UV ( $CH_3OH$ )  $\lambda_{max}$  287.7, 213 nm; IR (KBr)  $\nu$  3450, 3400, 2910, 620  $cm^{-1}$ , NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.99 (t, 3H), 1.25 (q, 2H), 2.17 (s, 1H) ppm.

## 二、受体测试结果

合成的化合物与孕酮受体、雌激素受体、雄激素受体的亲和力及  $IC_{50}$  见表 1。

Tab 1. The affinity data to progesterone, estrogen androgen receptor

Compd.	RBA	$IC_{50}$ (mmol/L)
Progesterone	100	$1.17 \times 10^{-9}$
5	99	$1.14 \times 10^{-9}$
4	6.3	$1.80 \times 10^{-8}$
2	2.4	$4.66 \times 10^{-8}$
3	0.09	$1.29 \times 10^{-6}$
Estradiol	100	$5.59 \times 10^{-10}$
5	$7.49 \times 10^{-1}$	$7.94 \times 10^{-7}$
3	$3.80 \times 10^{-2}$	$1.56 \times 10^{-6}$
2	$7.98 \times 10^{-3}$	$7.46 \times 10^{-6}$
R 1881 <sup>a</sup>	100	$1.70 \times 10^{-9}$
2	58	$2.95 \times 10^{-9}$
5	35	$4.83 \times 10^{-9}$
4	27	$6.38 \times 10^{-9}$
3	19	$8.87 \times 10^{-9}$

<sup>a</sup>Methyltrienolone

受体测试结果与设计日的不一致, 原因可能是所设计的化合物为  $3\beta$ -羟甾脱氢酶抑制剂, 它们的生物活性主要表现为对  $3\beta$ -羟甾脱氢酶的抑制作用。由于条件所限, 暂未进行这项测试。

致谢 激素受体亲和力的测试由上海药物研究所王伟成等同志完成。

## 参考文献

- 1 Newman HC, Potts GO, Ryan WT, *et al.* Steroidal heterocycles XIII. 4 $\alpha$ , 5-epoxy-5-androst-2-eno (2, 3d) isoxazoles and related compounds. *J Med Chem* 1970; 13(5): 948-51
- 2 Fried JU, Bry TS, Oberster AE, *et al.* Novel gonadotrophin inhibitors in the 19-norsteroid series. *J Am Chem Soc* 1961; 83: 4663-4
- 3 Manson AJ, Stonner FW, Newman HC, *et al.* Steroidal heterocycles VII, androstano (2, 3d) isoxazoles and related compounds. *J Med Chem* 1963; 6: 1-9
- 4 施菊芳, 徐芳, 廖清江. 达那唑衍生物的合成. *药学报* 1988; 23(2): 148-51
- 5 Hofmeister H, Annen K, Laurent H, *et al.* A novel entry to 17-bromo and 17-iodo ethynyl steroids. *Angew Chem Int Ed (Engl)* 1984; 21: 72-3
- 6 施菊芳, 廖清江, 徐芳. 21-氯代达那唑及其  $C_6$  脱氢物的合成. *药学报* 1988; 23(11): 860-2

# Synthesis of Norgestrel-(2, 3d) isoxazole and Its Halo Derivatives

Li Fang, Xu Fang, Liao Qingjiang

Family planning drug research center

The article reports the synthesis of Norgestrel-(2, 3d) isoxazole and its halo-derivatives, and the determination of the affinity data of RBA and  $IC_{50}$  of these compounds to progesterone receptor, estrogen receptor and androgen receptor.

**Key words** Norgestrel; Isoxazole; Progesterone receptor; Estrogen receptor; Androgen receptor