研究论文

艾拉司群合成工艺改进

罗　昆[1,2,3]，刘旭岩[1,2,3]，张腾达[1,2,3]，樊晓楠[1,2,3]，王　冠[1,2,3]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203）

摘要：该研究优化了艾拉司群（**1**）的合成工艺。以 7- 苄氧基 -3- 溴 -1,2- 二氢萘（**2**）为起始原料，采用“一锅法”，与 2- 溴 -5- 甲氧基乙酰苯胺（**4**）经 Miyaura 反应和 Suzuki 偶联反应制得 *N*-[2-[6-（苄氧基）-3,4- 二氢萘 -2- 基]-5- 甲氧基苯基] 乙酰胺（**5**）。**5** 在氢氧化钯 / 炭催化下，经氢气还原得消旋体 *N*-[2-（6- 羟基 -1,2,3,4- 四氢萘 -2- 基）-5- 甲氧基苯基] 乙酰胺（**6**），**6** 脱乙酰基得消旋体 6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇（**7**）。**7** 先经 L-（−）- 二苯甲酰酒石酸拆分，再经 D-（+）- 二苯甲酰酒石酸拆分后碱化，得（*R*）-6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇 [（*R*）-**7**]。（*R*）-**7** 与 *N*- 乙基 -2-（4- 甲酰基苯基）乙酰胺（**8**）经还原胺化反应，得 *N*- 乙基 -4-[[乙基 [5- 甲氧基 -2-[（2*R*）-1,2,3,4- 四氢 -6- 羟基 -2- 萘基]- 苯基] 氨基] 甲基] 苯乙酰胺 [（*R*）-**9**]，最后在硼氢化钠 / 碘条件下还原后成盐，得目标产物 **1**。总收率约 18%（以 **2** 计），目标产物纯度 >99.7%，*ee*>99.99%。该工艺反应温和，质量稳定、可控。

关键词：艾拉司群；抗肿瘤药；合成；工艺优化

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）05-0516-06

引用：罗　昆, 刘旭岩, 张腾达, 等. 艾拉司群合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 516-521. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.003

Improved Synthetic Process of Elacestrant

LUO Kun[1,2,3], LIU Xuyan[1,2,3], ZHANG Tengda[1,2,3], FAN Xiaonan[1,2,3], WANG Guan[1,2,3]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study focuses on the synthetic process optimization of elacestrant (**1**). Starting from 7-benzyloxy-3-bromo-1,2-dihydronaphthalene (**2**), a one-pot sequence involving the Miyaura reaction and Suzuki cross-coupling reaction with 2-bromo-5-methoxyacetanilide (**4**) afforded *N*-[2-[6-(benzyloxy)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl]-5methoxyphenyl]-acetamide (**5**). Compound **5** was reduced with hydrogen under the catalysis of palladium hydroxide on carbon to yield the racemic *N*-[2-(6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)-5-methoxyphenyl]acetamide (**6**). Compound **6** underwent deacetylation to yield the racemic compound 6-(2-amino-4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol (**7**). Resolution of **7** with L-(−)-dibenzoyl tartaric acid, followed by further resolution with D-(+)-dibenzoyl tartaric acid and basification, furnished (*R*)-6-(2-amino-4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol[(*R*)-**7**]. Reductive amination of (*R*)-**7** with *N*-ethyl-2-(4-formylphenyl) acetamide (**8**) produced *N*-ethyl-4-[[ethyl[5-methoxy-2-[(2*R*)-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-2-naphthalenyl]phenyl]amino]methyl]benzeneacetamide[(*R*)-**9**]. Finally, reduction under sodium borohydride/iodine conditions and subsequent salt formation yielded the target product **1**. The overall yield was approximately 18% (based on **2**), with chemical purity over 99.7% and *ee* value over 99.99% . This process features mild reaction conditions and stable, controllable product quality.

Key Words: elacestrant; antineoplastics; synthesis; process improvent

艾拉司群（**1**），化学名为（*R*）-6-[2-[乙基 [4-[2-（乙基氨基）乙基] 苄基] 氨基]-4- 甲氧基苯基]-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇盐酸盐（1 ∶ 2），是由美国 Radius Health 公司研发的口服选择性雌激素受体降解剂（selective estrogen receptor degrader，SERD）。2023 年 1 月，**1** 经 FDA 批准上市，目前尚未在国内上市 [1]。**1** 主要用于治疗雌激素受体（estrogen receptor，ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）阴性，且携带雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）突变的晚期或转移性乳腺癌患者，适用于至少接受过一线内分泌治疗后出现疾病进展的绝经后女性或成年男性 [2]。经 PDB 药物综合数据库检索，结果显示 **1** 是全球首款的口服 SERD，因此对其原料药的合成工艺进行优化，具有重要的经济和社会效益 [3]。

目前已报道的 **1** 合成路线为原研公司在 CN 113348163A 中公开的路线 [4]。

以 7- 苄氧基 -3- 溴 -1,2- 二氢萘（**2**）为起始原料，经 Miyaura 反应得 2-[6-（苄氧基）-3,4- 二氢萘 -2- 基]-4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂硼烷（**3**）。**3** 与 2- 溴 -5- 甲氧基乙酰苯胺（**4**）经 Suzuki 偶联反应得 *N*-[2-[6-（苄氧基）-3,4- 二氢萘 -2- 基]-5- 甲氧基苯基] 乙酰胺（**5**），在氢氧化钯 / 炭催化下还原，得消旋体 *N*-[2-（6- 羟基 -1,2,3,4- 四氢萘 -2- 基）-5- 甲氧基苯基] 乙酰胺（**6**）。**6** 经酸水解脱乙酰基，得消旋体 6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇（**7**），再经 D-（+）- 二苯甲酰酒石酸 [dibenzoyl-Dtartaric acid，D-（+）-DBTA] 拆分，得（*R*）-6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇 [（*R*）-**7**]。（*R*）-**7** 与 *N*- 乙基 -2-（4- 甲酰基苯基）乙酰胺（**8**）经还原胺化反应，得 *N*- 乙基 -4-[[乙基 [5- 甲氧基 -2-[（2*R*）-1,2,3,4- 四氢 -6- 羟基 -2- 萘基] 苯基] 氨基] 甲基]- 苯乙酰胺 [（*R*）-**9**]，最后在硼氢化钠 / 碘条件下还原，得目标产物 **1**。路线总收率 10.0%（以 **2** 计）。

该路线方法存在以下问题。①在化合物 **6** 的制备中，原料 **5** 转化不完全，且催化剂氢氧化钯用量偏高；②制备化合物 **7** 的操作复杂，使用了大量混合溶剂进行后处理；③手性拆分（*R*）-**7** 的收率不佳，且产物手性纯度低；④总收率低，产品的批间质量不稳定。

本文基于 **1** 的产品质量控制和工艺生产放大可行性的考虑，重点对原研专利方法进行优化，改进前后的工艺比较如下。

①在制备化合物 **6** 时，原研方法中催化剂氢氧化钯 / 炭的质量分数为 10%（以 **5** 计），收率为 85.0% [4]；改进后的工艺将催化剂质量分数减少至 7.5% [5]（以 **5** 计），反应温度提升至 30 ～ 35 ℃，收率提高至 90.7%。

②在制备化合物 **7** 时，原研方法的后处理中多次使用 2- 甲基四氢呋喃进行溶剂置换，并使用 2- 甲基四氢呋喃 / 正庚烷混合溶剂浆洗，收率为 90.0%，HPLC 纯度为 99.16% [4]；改进后的工艺革除了 2- 甲基四氢呋喃和正庚烷，改用碱化后在水相中直接陈化析晶 [6]，收率提高至 95.8%，HPLC 纯度提升至 99.62%。

③在制备化合物（*R*）-**7** 时，原研方法采用 D-（+）-DBTA 直接拆分制备，收率为 35.0%，*ee* 值仅为 90% [4]；改进后的拆分工艺先用 L-（–）-DBTA 拆分去除（*S*）-**7**，过滤后母液经碱化处理，再用 D-（+）-DBTA 拆分制备（*R*）-**7** [7]，使拆分收率提高至 45.0%，*ee* 值达 99.99%。

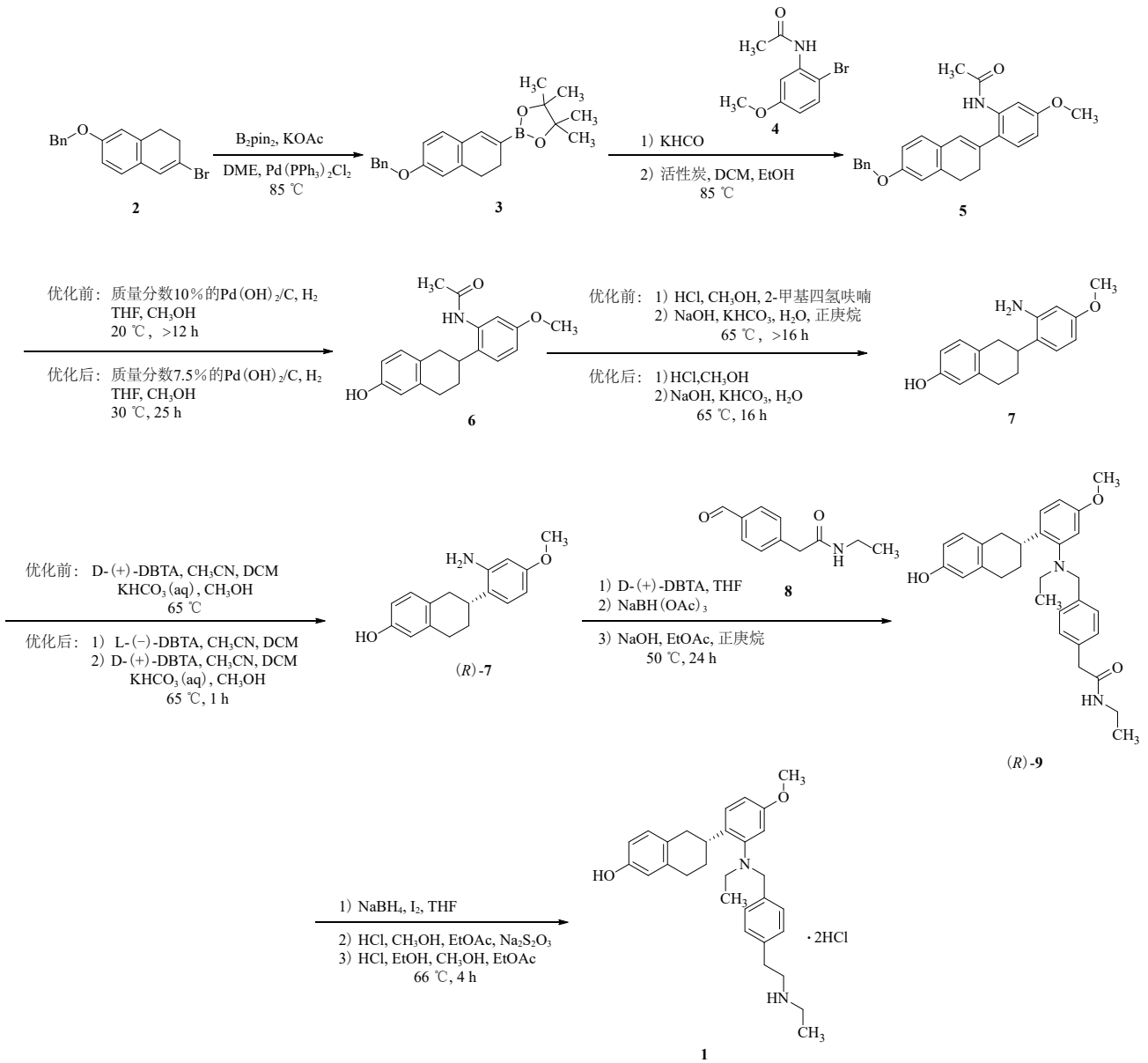
改进后的工艺，**1** 的化学纯度大于 99.7%、*ee* 值大于 99.99%，总收率约 18.0%（以 **2** 计）。该工艺质量稳定可控，具备生产放大的潜力。

实验部分

_N_-[2-[6-（苄氧基）-3,4- 二氢萘 -2- 基]-5- 甲氧基苯基] 乙酰胺（5）

将 **2**（100 g，0.32 mol，上海法默生物科技有限公司）、**3**（104.72 g，0.41 mol，上海法默生物科技有限公司）和乙二醇二甲醚（700 mL）加至 2 000 mL 反应瓶中，25 ℃搅拌混合，再加入乙酸钾（96.5 g，0.98 mol）和三苯基膦二氯化钯（4.45 g，0.006 mol，上海法默生物科技有限公司），氮气置换后升温至

收稿日期：2025-08-07
作者简介：罗　昆，硕士研究生，专业方向：药物化学。
通信作者：王　冠，博士，研究员，从事创新药物及合成工艺研究。



2　**3**　**4**　**5**　**6**　**7**　(*R*)-**7**　**8**　(*R*)-**9**　**1**

注：标注“优化后”指本工艺条件，标注“优化前”或未标注指原研工艺条件。

图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthesis Route of **1**

85 ℃，搅拌反应 1 h。降温至 25 ℃，加入化合物 **4**(77.4 g，0.32 mol，上海法默生物科技有限公司）和 25% 碳酸氢钾水溶液 (300 g)，升温至 85 ℃溶清，搅拌反应 17 h。冷却至 55 ℃，过滤，滤液静置分层，有机相缓慢加入水 (690 mL)，25 ℃搅拌析晶 1 h。过滤，用水 (310 mL) 浸洗滤饼，过滤，滤饼于 55 ℃鼓风干燥后和二氯甲烷 (1 L) 加至 2 L 反应瓶中，加入活性炭 (25 g)，升温至 40 ℃搅拌 6 h。降温至 25 ℃，过滤，滤液减压浓缩至 300 mL，加入乙醇 (600 mL)，减压浓缩至 490 mL，加入乙醇 (600 mL)，减压浓缩至 490 mL，再加入乙醇 (100 mL)，降温至 25 ℃搅拌析晶，过滤，滤饼用乙醇 (100 mL) 浸洗，滤干后于 50 ℃鼓风干燥，得类白色固体 **5**(91.5 g，72.2%）。纯度 99.53% [HPLC 归一化法：

色谱柱 Nano ChromCore C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.02％磷酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—30 min，A 90％；30—35 min，A 90％—10％；35—45 min，A10％—90％）；柱温 40 ℃；检测波长 210 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 28.4 min］。mp 137.5 ～ 138.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 9.22（s, 1H），7.36 ～ 7.49（m, 4H），7.29 ～ 7.37（m, 1H），7.21（d, *J*=8.5 Hz, 1H），7.09（d, *J*=2.6 Hz, 1H），7.05（d, *J*=8.3 Hz, 1H），6.87（d, *J*=2.6 Hz, 1H），6.81（dd, *J*=8.3、2.6 Hz, 1H），6.76（dd, *J*=8.6、2.7 Hz, 1H），6.45（s, 1H），5.11（s, 2H），3.74（s, 3H），2.83（dd, *J*=9.1、6.8 Hz, 2H），2.41 ～ 2.49（m, 2H），1.99（s, 3H）。ESI-MS（*m/z*）: 400.19［M+H］$^+$。

***N*-［2-（6- 羟基 -1,2,3,4- 四氢萘 -2- 基）-5- 甲氧基苯基］乙酰胺（6）**

将化合物 **5**（90.0 g，0.25 mol）、THF（630 mL）、甲醇（630 mL）和氢氧化钯 / 炭（6.75 g，上海皓鸿生物医药科技有限公司）加至氢气反应釜中，氮气置换后向反应釜中充入氢气（0.69 MPa），30 ～ 33 ℃搅拌反应 25 h。氮气置换后，控温 40 ℃反应 1 h。反应液过滤，滤饼用 THF（135 mL）和甲醇（135 mL）浸洗，滤液于 40 ℃减压浓缩至 216 mL，加入乙酸乙酯（1 080 mL），于 40 ℃减压浓缩至 216 mL，加入乙酸乙酯（1 080 mL），于 40 ℃减压浓缩至 216 mL，再加入乙酸乙酯（297 mL），于 30 ～ 33 ℃打浆 1 h。过滤，滤饼用乙酸乙酯（126 mL）浸洗、滤干，于 45 ℃鼓风干燥，得灰白色固体 **6**（63.6 g，90.7％）。纯度 99.39％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**；保留时间为 17.6 min）。mp 177.9 ～ 179.6 ℃。^{1}H NMR（400MHz, DMSO-d_6）δ: 9.34（s, 1H），9.03（s, 1H），7.21（d, *J*=8.7 Hz, 1H），6.94（d, *J*=2.8 Hz, 1H），6.81 ～ 6.87（m, 1H），6.77（dd, *J*=2.8、8.6 Hz, 1H），6.52（d, *J*=7.2 Hz, 2H），3.71（s, 3H），3.06（tdd, *J*=2.9、4.7、11.4 Hz, 1H），2.69 ～ 2.87（m, 3H），2.60（dd, *J*=11.4、15.8 Hz, 1H），2.01（s, 3H），1.68 ～ 1.86（m, 2H）。ESI-MS（*m/z*）: 312.16［M+H］$^+$。

6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇（7）

将 **6**（36.5 g，0.12 mol）和甲醇（328 mL）加至 1 000 mL 反应瓶中，搅拌下逐滴加入浓盐酸（55 mL），滴毕，加热至 65 ℃回流反应 16 h。反应液冷却至 35 ℃，50 ℃减压蒸除溶剂，加水（146 mL），搅拌，用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 8 ～ 9，50 ℃减压蒸除溶剂，升温至 65 ℃水相中搅拌陈化 2 h，过滤，滤饼用水（73 mL）浸洗、滤干，于 50 ℃鼓风干燥，得白色粉末状固体 **7**（30.2 g，95.8％）。纯度 99.62％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**；保留时间为 17.3 min）。mp 163.5 ～ 164.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 8.99（s, 1H），6.87（dd, *J*=8.2、10.6 Hz，2H），6.51（d, *J*=7.9 Hz, 2H），6.24（d, *J*=2.6 Hz, 1H），6.13（dd, *J*=2.6、8.4 Hz, 1H），4.98（s, 2H），3.64（s, 3H），2.66 ～ 2.96（m, 4H），2.52 ～ 2.60（m, 1H），1.87（ddt, *J*=2.7、5.4、10.4 Hz, 1H），1.70（qd, *J*=5.3、11.8 Hz, 1H）。ESI-MS（*m/z*）: 270.14［M+H］$^+$。

（*R*）-6-（2- 氨基 -4- 甲氧基苯基）-5,6,7,8- 四氢萘 -2- 醇［（*R*）-7］

将 **7**（20.0 g，0.074 mol）、乙腈（284 mL）和二氯甲烷（96 mL）加至 1 000 mL 反应瓶中，搅拌下升温至 40 ℃，加入 L-（－）-DBTA（13.2 g，0.037 mol），升温至 65 ℃回流 1 h。反应液冷却至 50 ℃搅拌 1 h，冷却至 40 ℃搅拌 1 h，冷却至 25 ℃搅拌 1 h。白色固体析出，过滤，滤饼用 DCM（40 mL）浸洗，收集母液，减压蒸除溶剂。将所得白色固体（13 g）、水（195 mL）和甲醇（39 mL）加至 500 mL 反应瓶中，搅拌，用饱和碳酸氢钾水溶液调至 pH 8 ～ 9，搅拌 1 h 后过滤，滤饼用水（39 mL）浸洗、滤干，于 50 ℃鼓风干燥，得白色固体粉末［10 g，（*R*）-7 和（*S*）-7 比例为 93 ∶ 7］［正相色谱法：色谱柱 00G-4756-E0 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1％二乙胺正庚烷溶液，B 为 0.1％二乙胺异丙醇溶液，等度洗脱（0—70 min，A 92％）；柱温 30 ℃；流速 0.8 mL/min；检测波长 210 nm；进样量 6 μL］。

将上述白色固体粉末（10 g，0.037 mol）、乙腈（48 mL）和二氯甲烷（142 mL）加至 500 mL 反应瓶中，搅拌下升温至 40 ℃，加入 D-（+）-DBTA，（11.5 g，0.032 mol），升温至 65 ℃回流 1 h。反应液冷却至 50 ℃搅拌 1 h，再冷却至 40 ℃搅拌

1 h，最后冷却至 25 ℃搅拌 1 h。白色固体析出，过滤，滤饼用二氯甲烷（20 mL）浸洗、滤干，于 45 ℃鼓风干燥，得白色粉末（*R*）-**7** 的 D-(+)-DBTA 盐（17.6 g）。

将上述（*R*）-**7** 的 D-(+)-DBTA 盐（17.6 g）、水（264 mL）和甲醇（52.8 mL）混合，用饱和碳酸氢钾水溶液调至 pH 8 ～ 9，搅拌 1 h 后过滤，滤饼用水（39 mL）浸洗、滤干，于 50 ℃鼓风干燥，得到白色粉末（*R*）-**7**（9.0 g，45.0%）。*ee* 值 99.99%（正相色谱法，条件同上）。纯度 99.66%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**；保留时间为 16.7 min）。mp 149.6 ～ 151.8 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.02（s, 1H）, 6.86（t, *J*=8.5 Hz, 2H）, 6.50（d, *J*=8.9 Hz, 2H）, 6.21 ～ 6.25（m, 1H）, 6.08 ～ 6.15（m, 1H）, 4.89（s, 2H）, 3.63（s, 3H）, 2.64 ～ 3.01（m, 4H）, 2.52 ～ 2.60（m, 1H）, 1.86（s, 1H）, 1.70（dd, *J*=5.2、11.9 Hz, 1H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 270.14［M+H］$^+$。

***N*- 乙基 -4-［［ 乙基［5- 甲氧基 -2-［（2*R*）-1,2,3,4- 四氢 -6- 羟基 -2- 萘基］苯基］氨基］甲基］苯乙酰胺［（*R*）-9］**

将（*R*）-**7**（8.0 g，0.030 mol）、活性分子筛（8.0 g，孔径 0.3 nm）和无水 THF（40 mL）加至 100 mL 反应瓶中，于 25 ℃搅拌 2 h，过滤，收集滤液。向滤液中加化合物 **8**（5.7 g，0.030 mol）、庚烷（60 mL）和 D-(+)-DBTA（0.008 g），升温至 65 ℃，常压浓缩反应液至 80 mL，再加庚烷（23.2 mL）和 THF（56.8 mL），继续常压浓缩至 80 mL，TLC［展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 30 ∶ 1）］跟踪反应。反应液搅拌析晶，冷却至 20 ℃过滤，滤饼用庚烷（16 mL）浸洗，滤干后溶于无水 THF（240 mL）中，加入三乙酰氧基硼氢化钠（28.6 g，上海皓鸿生物医药科技有限公司），升温至 50 ℃搅拌 10 h，再加入三乙酰氧基硼氢化钠（28.6 g）反应 14 h。反应液冷却至 25 ℃，用 3 mol/L 氢氧化钠溶液（120 mL）淬灭反应，搅拌 30 min，滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 8 ～ 9，静置分层，有机相于 45 ℃减压浓缩至 40 mL，加入乙酸乙酯（80 mL），在低于 45 ℃的条件下减压浓缩至 40 mL。加庚烷（80 mL）和 5.6%氯化钠水溶液（40 mL），搅拌，静置分层，有机相于 45 ℃减压浓缩至 40 mL，再加庚烷（80 mL），于 45 ℃减压浓缩至 40 mL。浓缩液搅拌析晶，冷却至 20 ℃过滤，滤饼用庚烷（16 mL）浸洗、滤干，于 50 ℃鼓风干燥，得灰绿色固体（*R*）-**9**（13.8 g，98.3%）。纯度 91.94%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**；保留时间为 16.8 min）。mp 88.9 ～ 91.2 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.01（s, 1H）, 7.96（t, *J*=5.5 Hz, 1H）, 7.07 ～ 7.18（m, 5H）, 6.77 ～ 6.85（m, 2H）, 6.66（dd, *J*=2.6、8.6 Hz, 1H）, 6.52（dd, *J*=2.5、6.2 Hz, 2H）, 3.98（d, *J*=1.8 Hz, 2H）, 3.71（s, 3H）, 3.47 ～ 3.60（m, 1H）, 3.35（s, 2H）, 3.04（qd, *J*=5.4、7.2 Hz, 2H）, 2.87（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 2.70 ～ 2.80（m, 2H）, 2.57（dd, *J*=4.7、8.5 Hz, 2H）, 1.63 ～ 1.78（m, 1H）, 1.54 ～ 1.63（m, 1H）, 1.00（t, *J*=7.2 Hz, 3H）, 0.88（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 473.28［M+H］$^+$。

艾拉司群（1）

将 THF（70 mL）和硼氢化钠（1.9 g，0.05 mol）加至 250 mL 反应瓶中，冷却至 －10 ～ 0 ℃。控温不超过 5 ℃，加入（*R*）-**9**（10.0 g，0.02 mol），控温不超过 －10 ℃，滴加碘（5.3 g，0.02 mol）的四氢呋喃（10 mL）溶液，滴毕搅拌 30 min。缓慢升至 80 ℃回流，搅拌反应 4 h。反应液降温，控温不超过 －10 ℃，用浓盐酸（5 mL）淬灭反应，加水（150 mL），再用浓盐酸调至 pH 值小于 1.5，常压浓缩溶剂至内温达 80 ℃。冷却至 25 ℃，搅拌析晶 6 h，过滤，将滤饼加至 250 mL 反应瓶中，再加入乙酸乙酯（100 mL）和 1 mol/L 氢氧化钠水溶液（50 mL），于 25 ℃搅拌 30 min，用饱和碳酸钠溶液调至 pH 8 ～ 9，静置分层，水相用乙酸乙酯（100 mL）洗涤，有机相合并后用 5%硫代硫酸钠溶液（50 mL）洗涤，再用 1%氯化钠水溶液（50 mL）洗涤。有机相合并后，于 45 ℃减压蒸除溶剂，加入乙醇（30 mL）溶解，经硫酸钠干燥后过滤，滤液待下步反应备用。

将滤液（30 mL）加至 100 mL 反应瓶中，加乙酸乙酯（10 mL），搅拌，控温 25 ℃滴加 3.3 mol/L 氯化氢乙醇溶液（14 mL），滴毕，保温搅拌 2 h。于

45 ℃减压浓缩至 46 mL。滴加乙酸乙酯（124 mL），降温至 25 ℃搅拌析晶 2 h，过滤，滤饼用乙酸乙酯（31 mL）浸洗、滤干，于 50 ℃鼓风干燥，得白色粉末 **1**（6.9 g，65.0％）。纯度 99.79％（HPLC 归一化法，条件同化合物 **5**；保留时间为 13.0 min）。*ee* 值 99.99％［正相色谱法，条件同化合物（*R*）-**7**］。mp 210.9 ～ 212.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.44（s, 1H）, 11.04（s, 1H）, 9.05（s, 1H）, 7.02 ～ 7.17（m, 5H）, 6.77 ～ 6.84（m, 2H）, 6.67（dd, *J*=2.6、8.6 Hz, 1H）, 6.49 ～ 6.55（m, 2H）, 5.75（s, 1H）, 3.91 ～ 4.03（m, 2H）, 3.71（s, 3H）, 3.47 ～ 3.58（m, 1H）, 2.88（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 2.72 ～ 2.78（m, 2H）, 2.59 ～ 2.73（m, 4H）, 2.50 ～ 2.59（m, 4H）, 1.60 ～ 1.75（m, 1H）, 1.54（d, *J*=13.9 Hz, 1H）, 0.97（t, *J*=7.1 Hz, 3H）, 0.88（t, *J*=7.0 Hz, 3H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 532.29［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 刘俊雅，李明涛．艾拉司群的专利技术分析［J］．河南科技, 2025, **52**(7): 132-137.

［2］ 钮嘉辉, 王小伟, 尤启冬．选择性雌激素受体下调剂研究进展［J］．药学进展, 2019, **43**(4): 282-292.

［3］ HOY S M．Elacestrant: first approval［J］．*Drugs*, 2023, **83**(6): 555-561.

［4］ 雷迪厄斯制药公司．方法和化合物: 中国，113348163A［P］．2021-09-03.

［5］ JI H, JING Q, HUANG J, *et al*．Acid-facilitated debenzylation of *N*-Boc, *N*-benzyl double protected 2-aminopyridinomethylpyrrolidine derivatives［J］．*Tetrahedron*, 2012, **68**(5): 1359-1366.

［6］ 张乃华, 鲍广龙, 高　鹏，等.雷芬那辛的合成工艺优化.中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1169-1173.

［7］ 陈子琦, 黄　雷, 付翠平, 等．非奈利酮的合成新工艺［J］．中国医药工业杂志, 2025, **56**(9): 1145-1154.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

507、515 页：公益广告