



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104370991 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 25

(21) 申请号 201410654955. 9

(22) 申请日 2014. 11. 18

(71) 申请人 仙居县力天化工有限公司

地址 317300 浙江省台州市仙居县现代工业
集聚区司太立大道 8 号

(72) 发明人 朱建勋 裴文 尚军旗

(74) 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有
限公司 33100

代理人 杨嘉芳 徐关寿

(51) Int. Cl.

C07J 43/00(2006. 01)

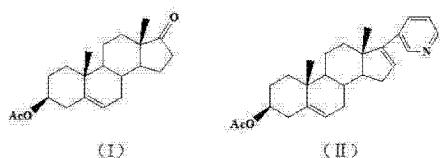
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

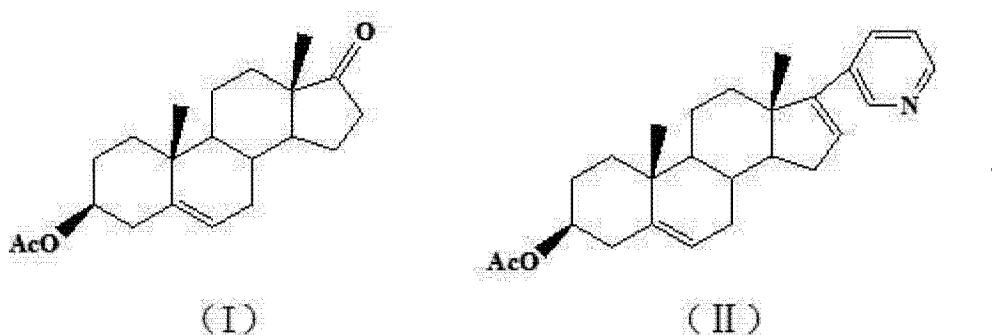
一种阿比特龙醋酸酯的合成方法

(57) 摘要

本发明公开一种阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于该方法以如式(I)所示去氢表雄酮醋酸酯为原料，经还原、脱水、Heck 偶联反应制得如式(II)所示阿比特龙醋酸酯。该技术易操作，总收率高，是一条新的合成技术路线，安全，原料易得，有利于工业化生产。



1. 一种阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于该方法以如式(I)所示去氢表雄酮醋酸酯为原料，经还原、脱水、Heck偶联反应制得如式(II)所示阿比特龙醋酸酯，



2. 根据权利要求 1 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于该方法具体包括如下反应步骤：

(1)、反应容器中加入去氢表雄酮醋酸酯、异丙醇铝，并添加异丙醇和甲苯的混合溶剂，加热进行还原反应，反应结束后冷却；

(2)、加入干燥剂和脱色剂加热回流脱水，然后冷却；

(3)、加入 3- 溴吡啶, 醋酸钯和三乙胺, 加热回流, 并浓缩;

(4)、柱层析环己烷：乙酸乙酯（体积比）= 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化制得产物。

3. 根据权利要求 2 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于步骤(1)中所述异丙醇用量与甲苯用量之比为 1:1 ~ 10 (体积)。

4. 根据权利要求 2 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于步骤(1)所述还原反应的温度为 50 ~ 150℃，时间为 1 ~ 15 小时。

5. 根据权利要求 2 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于步骤(2)所述干燥剂和脱色剂为分子筛、或分子筛与硅藻土的混合物、或分子筛与活性炭的混合物、或分子筛与硅藻土及活性炭的混合物，且干燥剂和脱色剂的质量用量以克计量时为反应溶剂体积用量以毫升计量时的 5 ~ 30%。

6. 根据权利要求 5 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法,其特征在于所述干燥剂和脱色剂为分子筛与硅藻土或活性炭中的一种的混合物时,分子筛与硅藻土或活性炭的重量比为 1 :1 ~ 3。

7. 根据权利要求 5 所述的阿比特龙醋酸酯的合成方法，其特征在于所述干燥剂和脱色剂为分子筛、硅藻土和活性炭三者的混合物时，其重量比为 1 : 1 ~ 3 : 1 ~ 3。

一种阿比特龙醋酸酯的合成方法

[0001]

技术领域

[0002] 本发明涉及一种阿比特龙醋酸酯的合成方法。

背景技术

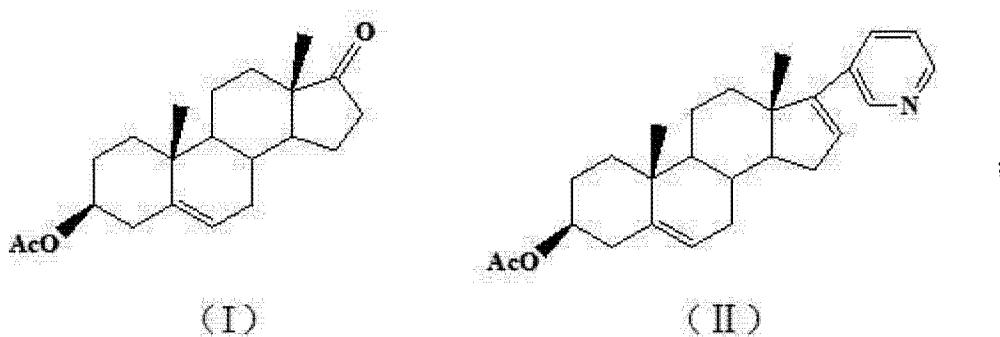
[0003] 阿比特龙醋酸酯 (Abiraterone acetate)，化学名为 $(3\beta)-乙酰氧基-17-(3-\text{吡啶基})\text{雄甾}-5,16-\text{二烯}$ ，是阿比特龙的前体药物。最初由英国癌症研究所 (Institute of Cancer Research, ICR) 研发，英国技术集团 (The British Technology Group, BTG) 提供资助和开发临床应用。一期临床由德国勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim) 完成，美国 Cougar 生物技术公司承担二期和三期临床的工作。在 2009 年 7 月强生公司 (Johnson & Johnson) 收购了 Cougar 生物技术后，Janssen Biotech Inc 负责三期临床的评价和上市。阿比特龙醋酸酯 2011 年 4 月 28 日经美国 FDA 批准上市，商品名为 Zytiga，同年 7 月欧洲药品管理局 (EMA) 批准其在欧盟上市。

[0004] 目前，文献上关于阿比特龙醋酸酯的合成报道主要有两种。方法一：该路线以去氢表雄酮醋酸酯为起始原料， $2, \ 6-\text{二}-\text{叔丁基}-4-\text{甲基吡啶基}$ 作碱，先与三氟甲磺酸酐发生烯醇酯化反应生成 $3\beta-\text{乙酰氧基雄甾}-5, \ 16-\text{二烯}-17-\text{三氟甲磺酸酯}$ ，然后再在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的催化下与二乙基(3-吡啶基)-硼烷发生 Suzuki 偶联得到阿比特龙醋酸酯，两步反应总收率 48.7%。该路线较短，但是在第一步烯醇酯化反应中，乙酰氧基会发生消除生成雄甾-3, 5, 16-三烯-17-三氟甲磺酸酯副产物，该消除副产物不易通过重结晶除去。方法二：该路线以去氢表雄酮 (DHEA) 为起始原料，先在硫酸肼的催化下与水合肼反应生成去氢表雄酮 17-腙，然后四甲基胍作碱，经碘氧化成 17-碘代-雄甾-5, 16-二烯- $3\beta-\text{醇}$ d，再在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的催化下与二乙基(3-吡啶基)-硼烷发生 Suzuki 偶联得到阿比特龙，最后将 3 位羟基乙酰化得到阿比特龙醋酸酯，四步反应总收率 41.5%。该路线的不足之处在于 Suzuki 偶联反应所需时间较长，生成的产物阿比特龙容易与原料烯碘化合物生成副产物。

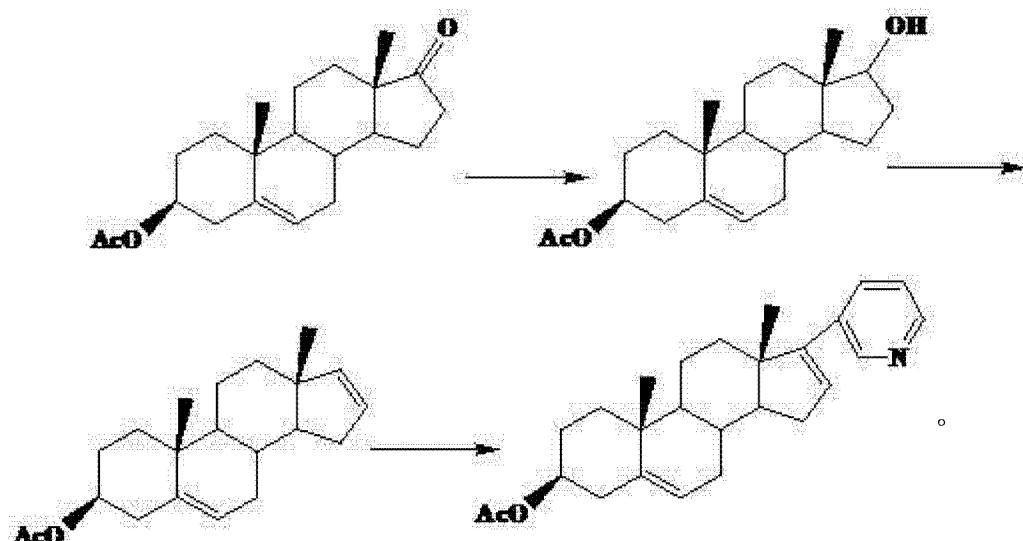
[0005] 发明内容

本发明所要解决的技术问题是，提供一种阿比特龙醋酸酯的新反应路线，该反应路线短、条件温和、收率高、原料易得。

[0006] 为解决以上技术问题，本发明所述阿比特龙醋酸酯的合成方法，以如式(I)所示去氢表雄酮醋酸酯为原料，经还原、脱水、Heck 偶联反应制得如式(II)所示阿比特龙醋酸酯，



反应式如下：



[0007] 进一步地，该方法具体包括如下反应步骤：

(1)、反应容器中加入去氢表雄酮醋酸酯、异丙醇铝，并添加异丙醇和甲苯溶剂，去氢表雄酮醋酸酯和异丙醇铝在加热条件下进行还原反应，反应结束后冷却；

(2)、加入干燥剂和脱色剂加热回流脱水，然后冷却；

(3)、加入 3- 溴吡啶, 醋酸钾和三乙胺, 加热回流, 并浓缩;

(4)、柱层析环己烷：乙酸乙酯（体积比）= 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化制得产物。

[0008] 进一步地，步骤(1)中所述异丙醇用量与甲苯用量之比为1:1~10(体积)。

[0009] 进一步地，步骤(1)所述还原反应的温度为50～150℃，时间为1～15小时。

[0010] 进一步地，步骤(2)所述干燥剂和脱色剂为分子筛、或分子筛与硅藻土的混合物、或分子筛与活性炭的混合物、或分子筛与硅藻土及活性炭的混合物，且干燥剂和脱色剂的质量用量以克计量时为反应溶剂体积用量以毫升计量时的5～30%，当以千克、升计量时，用量按比例扩大即可，依次类推。

[0011] 进一步地，所述干燥剂和脱色剂为分子筛与硅藻土或活性炭中的一种的混合物时，分子筛与硅藻土或活性炭的重量比为1:1~3。

[0012] 进一步地，所述干燥剂和脱色剂为分子筛、硅藻土和活性炭三者的混合物时，其重量比为 $1:1 \sim 3:1 \sim 3$ 。

[0013] 本发明的技术与现有技术相比,有益效果体现在:该技术易操作,总收率高,是一

一条新的合成技术路线,安全,原料易得,有利于工业化生产。

具体实施方式

[0014] 本发明的实施例 1:

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol), 异丙醇铝 2.5g (12 mmol), 异丙醇 10 mL, 甲苯 10 mL, 在 130°C 进行还原反应 10 小时, 适当冷却加入分子筛 6g (同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水, 冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol), 醋酸钯 0.3g (1.1 mmol), 三乙胺 1.1g (1.1 mmol), 加热回流 15 小时, 浓缩, 柱层析环己烷: 乙酸乙酯 (体积比) = 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化, 得产物 2.34g, 收率 60%。

[0015] 熔点 128~130°C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H, 19-CH₃), 1.08 (s, 3H, 18-CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃C₂O), 3.51 ~ 3.58 (m, 1H, 3α-H), 5.39 (d, J=4.7 Hz, 1H, 6-H), 6.00 (s, 1H, 16-H), 7.22 (dd, J₁=4.8 Hz, J₂=7.8 Hz, 1H, Py 5-H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H, Py 4-H), 8.45 (d, J=4.6 Hz, 1H, Py 6-H), 8.62 (s, 1H, Py 2-H)。

[0016] 本发明的实施例 2:

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol), 异丙醇铝 2.5g (12 mmol), 异丙醇 10 mL, 甲苯 50 mL, 在 50°C 进行还原反应 15 小时, 适当冷却加入分子筛 1g, 活性炭 2g (同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水, 冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol), 醋酸钯 0.3g (1.1 mmol), 三乙胺 1.1g (1.1 mmol), 加热回流 15 小时, 浓缩, 柱层析环己烷: 乙酸乙酯 (体积比) = 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化, 得产物 2.34g, 收率 60%。

[0017] 本发明的实施例 3:

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol), 异丙醇铝 2.5g (12 mmol), 异丙醇 5mL, 甲苯 50 mL, 在 150°C 进行还原反应 5 小时, 适当冷却加入分子筛 3g, 硅藻土 9g (同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水, 冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol), 醋酸钯 0.3g (1.1 mmol), 三乙胺 1.1g (1.1 mmol), 加热回流 15 小时, 浓缩, 柱层析环己烷: 乙酸乙酯 (体积比) = 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化, 得产物 2.4g, 收率 61%。

[0018] 本发明的实施例 4:

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol), 异丙醇铝 2.5g (12 mmol), 异丙醇 10 mL, 甲苯 10 mL, 在 130°C 进行还原反应 10 小时, 适当冷却加入分子筛 1g, 活性炭 3g (两者均同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水, 冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol), 醋酸钯 0.3g (1.1 mmol), 三乙胺 1.1g (1.1 mmol), 加热回流 15 小时, 浓缩, 柱层析环己烷: 乙酸乙酯 (体积比) = 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化, 得产物 2.3g, 收率 59%。

[0019] 本发明的实施例 5:

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol), 异丙醇铝 2.5g (12 mmol), 异丙醇 5mL, 甲苯 50 mL, 在 110°C 进行还原反应 5 小时, 适当冷却加入分子筛 1.5g, 硅藻土 4g (两者均同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水, 冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol), 醋酸钯 0.3g (1.1 mmol), 三乙胺 1.1g (1.1 mmol), 加热回流 15 小时, 浓缩, 柱层

析环己烷：乙酸乙酯（体积比）= 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化，得产物 2.4g，收率 61%。

[0020] 本发明的实施例 6：

在 250mL 三口烧瓶中加入去氢表雄酮醋酸酯 3.3g (10 mmol)，异丙醇铝 2.5g (12 mmol)，异丙醇 10mL，甲苯 50 mL，在 110°C 进行还原反应 5 小时，适当冷却加入分子筛 2g，硅藻土 6g，活性炭 6g (三者均同时作为干燥剂和脱色剂) 加热回流脱水，冷却再加入 3-溴吡啶 1.6g (11 mmol)，醋酸钯 0.3g (1.1 mmol)，三乙胺 1.1g (1.1 mmol)，加热回流 15 小时，浓缩，柱层析环己烷：乙酸乙酯（体积比）= 5 : 2 的混合溶剂作为展开剂分离纯化，得产物 2.4g，收率 61%。

[0021] 上述的具体实施方式只是示例性的，是为了更好的使本领域技术人员能够理解本发明，不能理解为是对本发明保护范围的限制；只要是根据本发明所揭示精神所作出的任何等同变更或修饰，均落入本发明保护的范围。