



(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)

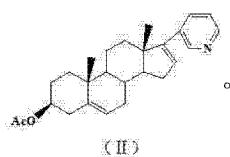
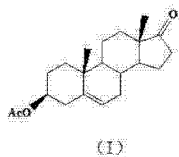
权利要求书1页 说明书4页

(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。



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 β)-乙酰氧基-17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯, 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, 2,6-二-叔丁基-4-甲基吡啶作碱, 先与三氟甲磺酸酐发生烯醇酯化反应生成 3 β -乙酰氧基雄甾-5,16-二烯-17-三氟甲磺酸酯, 然后再在 PdCl₂(PPh₃)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-肟, 然后四甲基胍作碱, 经碘氧化成 17-碘代-雄甾-5,16-二烯-3 β -醇, 再在 PdCl₂(PPh₃)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,

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℃ 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), 醋酸钼 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℃。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (s, 3H, 19-CH₃), 1.08 (s, 3H, 18-CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃CO₂), 3.51 ~ 3.58 (m, 1H, 3^α-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℃ 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), 醋酸钼 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℃ 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), 醋酸钼 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℃ 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), 醋酸钼 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℃ 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), 醋酸钼 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℃ 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。