



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103570791 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 12

(21) 申请号 201210264405. 7

(22) 申请日 2012. 07. 30

(71) 申请人 成都伊诺达博医药科技有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区科园南路  
88 号 B61001

(72) 发明人 付清泉 岳利剑 周平 林强  
廖显波 赵茂先

(51) Int. Cl.

C07J 43/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

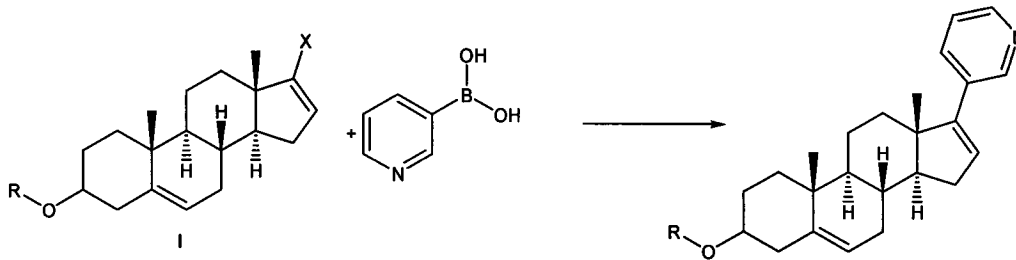
一种合成乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的新方法

(57) 摘要

本发明公开了一种合成乙酸阿比特龙酯的新方法。本发明以市场易得、合成简单的吡啶-3-硼酸替代价格昂贵的吡啶-3-二乙基硼烷进行 Suzuki 偶联反应, 高收率地完成合成乙酸阿比特龙酯的关键步骤。本发明原料成本更低, 工艺简单、反应条件易控制、反应收率高。

1. 一种合成乙酸阿比特龙酯的新方法。

其中包含如下的反应步骤：



化合物 I 以钯系化合物为催化剂, 在无机碱作用下, 与吡啶-3-硼酸反应, 生成关键偶联产物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 化合物 I 中的 X 基团为 F, Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs 等。

3. 根据权利要求 1 的方法, 化合物 I 中的 R 基团为氢原子或者乙酰基。

4. 根据权利要求 1 的方法, 所用的无机碱为碳酸锂, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯, 氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化钙等, 其中优选碳酸钠。

5. 根据权利要求 1 的方法, 无机碱用量为 1.0-10.0 当量, 其中优选碳酸钠 5.5 当量。

6. 根据权利要求 1 的方法, 所用的催化剂有钯碳 / 三苯基膦, 四三苯基膦钯, 双三苯基膦二氯化钯, 双三苯基膦乙酸钯, 氟化钾 / 三氧化二铝负载的钯催化剂, 硅铝酸盐微孔分子筛负载钯催化剂, 二氧化硅材料负载钯催化剂, 活性粘土负载钯催化剂等, 其中优选双三苯基膦二氯化钯。

7. 根据权利要求 1 的方法, 催化剂的用量为 0.1% -0.5% 当量, 特别选择 0.3% 当量催化剂。

8. 根据权利要求 1 的方法, 在 1) 步骤中所用的溶剂有 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF), N, N- 二甲基乙酰胺 (DMA), N- 甲基吡咯烷酮 (NMP), 二甲亚砜, 二氧六环, 乙二醇二甲醚, 四氢呋喃, 甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲苯等, 其中优选四氢呋喃。

9. 根据权利要求 1 的方法, 在 1) 步骤中所用的溶剂中需加入一定比例的水, 水的比例 (体积比) 为 0 ~ 100%, 特别选择 30%。

10. 根据权利要求 1 的方法, 在 1) 步骤中所选择的温度为室温到回流温度, 其中优选回流温度。

## 一种合成乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的新方法

### 技术领域

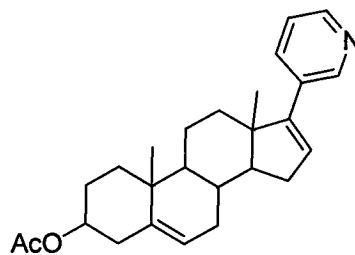
[0001] 本发明属于制药合成工艺技术领域,具体是涉及乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的合成方法。

### 背景技术

[0002] 前列腺癌是发生于男性前列腺组织中的恶性肿瘤,是前列腺腺泡细胞异常无序生长的结果。前列腺癌的发病率具有明显的地理和种族差异。在欧美等发达国家和地区,它是男性最常见的恶性肿瘤,其死亡率居各种癌症的第二位;在亚洲,其发病率低于西方国家,但近年来呈迅速上升趋势。研究发现男性荷尔蒙睾丸激素可以刺激前列腺肿瘤的生长,因此临床治疗一般通过药物或手术来减少睾丸激素的生成或者阻止睾丸激素的作用。但是临床发现,即使睾丸激素水平较低,前列腺癌也可以继续增长。英国皇家马斯登医院经过 15 年的研究表明,前列腺肿瘤本身也可以产生雄性激素。于是,他们转而把研究重点放在一种产生激素所需要的化学酶上,终于促成了乙酸阿比特龙酯的问世。乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 是一种靶向细胞色素 CYP17 (17 $\alpha$ -羟化酶 /C17,20-裂解酶) 抑制剂,而细胞色素 P450 17A1 在睾丸激素的生成中起重要作用。乙酸阿比特龙酯正是通过抑制细胞色素 CYP17,减少睾丸激素的生成而起作用。2011 年 4 月 28 日,美国食品和药物管理局批准了乙酸阿比特龙酯 (商品名:Zytiga) 与强的松 (类固醇) 联合用于治疗晚期 (转移) 前列腺癌患者。

[0003] 下式为乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的结构。

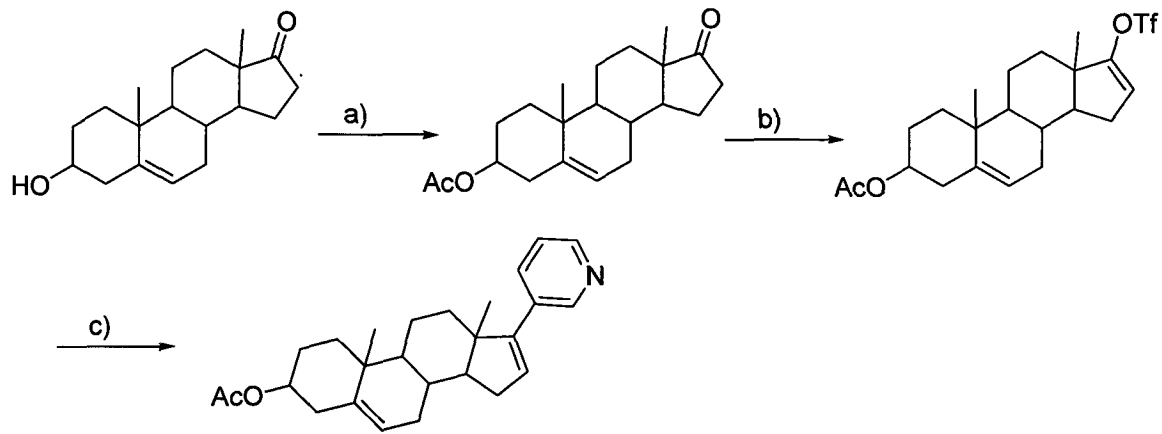
[0004]



[0005] 到目前为止,可查的乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的路线有两条。

[0006] 专利 W09509178, CN 102030798, WO 2006021777, WO 2006021777, WO 2006021776, J. Med. Chem. 38, 2463-2471, 1995, 等文献报道的合成路线如下式所示。

[0007]



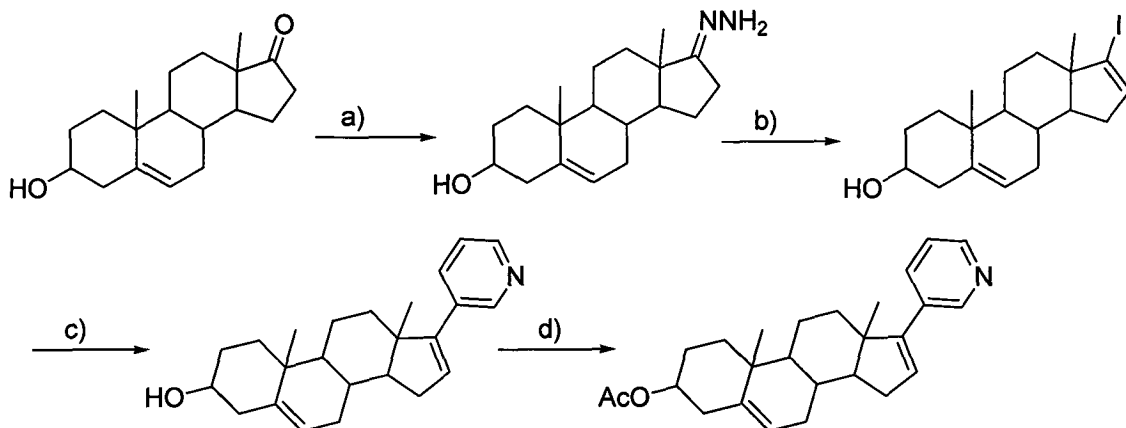
a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py.; b) 2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridine,  $\text{Tf}_2\text{O}$ ; c) Diethyl-(3-pyridyl)borane,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, \text{Na}_2\text{CO}_3$ ;

[0008] 乙酸阿比特龙酯合成路线一

[0009] 该路线是以脱氢表雄酮为原料,先用乙酰基保护羟基,得到的产物再与三氟甲磺酸酐反应得三氟甲磺酸酯的产物,最后在钯试剂催化下,与二乙基-3-吡啶基硼烷进行 Suzuki 偶联反应,得到乙酸阿比特龙酯。

[0010] 专利 GB 2282377, OPPI, 29(1), 123-134, 1997 则报道了另外一种合成方法。其合成路线如下式所示。

[0011]



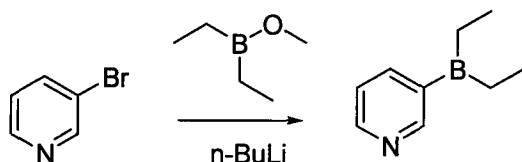
a)  $\text{N}_2\text{H}_4, \text{H}_2\text{O}, \text{EOH}$  b)  $\text{I}_2/\text{THF}$ , tetramethylguanidine; c) Diethyl-(3-pyridyl)borane,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, \text{Na}_2\text{CO}_3$ ; d)  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$

[0012] 阿比特龙合成路线二

[0013] 路线是以脱氢表雄酮为原料,先与水合肼反应,再与碘反应得到 17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇,然后在钯试剂催化下,与二乙基-3-吡啶基硼烷进行 Suzuki 偶联反应,得到阿比特龙,最后将阿比特龙乙酰化得到乙酸阿比特龙酯。

[0014] 通过两条路线的对比,可以发现其关键步骤都涉及钯催化的 Suzuki 偶联反应,并且都要使用二乙基-3-吡啶基硼烷。但是二乙基-3-吡啶基硼烷市场价格十分昂贵,而且合成二乙基-3-吡啶基硼烷(见下式)所必须的二乙基硼酸甲酯闪点低,易燃易爆,运输非常不方便,使得目前合成乙酸阿比特龙酯所用到的二乙基-3-吡啶基硼烷的来源成为很大一个问题,这必将成为制约乙酸阿比特龙酯大规模生产的一个瓶颈。因此,有必要寻找比二乙基-3-吡啶基硼烷更便宜、更容易获得的替代品。

[0015]



### 发明内容

[0016] 本发明的目的是发明一种工艺简单、操作性强、收率高,成本更低的合成乙酸阿比特龙酯的方法。

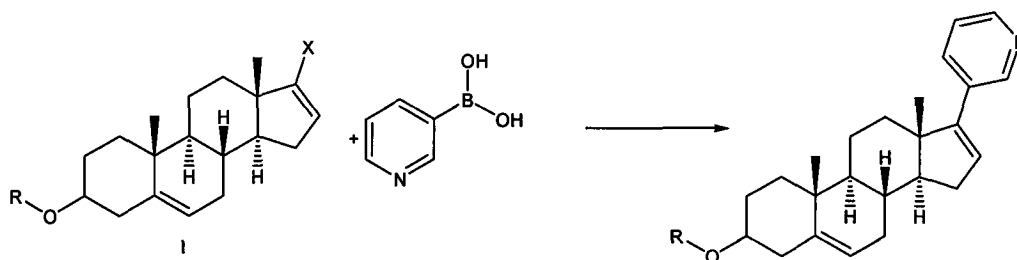
[0017] 具体讲,本发明是提供了一种合成乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的新方法。

[0018] Suzuki 偶联反应是生成 C-C 键直接而有效的途径之一。近年来,关于 Suzuki 偶联反应取得了许多突破性的进展,这对于有机化学乃至其它化学领域都有着十分重要的意义。有机硼试剂是常用的偶联试剂。

[0019] 本发明的一大特色是利用有机硼酸类的良好特性,用吡啶-3-硼酸代替二乙基-3-吡啶基硼烷,大大降低了乙酸阿比特龙酯 (Abiraterone acetate) 的生产成本。

[0020] 具体讲,本发明的所涉及的关键合成反应如下:

[0021]



[0022] 化合物 I 在钯系化合物为催化剂催化下,在无机碱作用下,与吡啶-3-硼酸反应,生成偶联产物;

[0023] 具体到本发明,化合物 I 中的 R 基团为氢原子或者乙酰基, X 基团为 F, Cl, Br, I, OTf, OMs, OTs 等。当 R 基团为乙酰基时,可以一步得到乙酸阿比特龙酯;当 R 基团为氢原子时,通过本发明得到的是阿比特龙,再通过一般乙酰化过程即可得到乙酸阿比特龙酯。

[0024] 适合本步反应的无机碱为碳酸锂,碳酸钠,碳酸钾,碳酸铯,氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙等,本发明特别选择碳酸钠。无机碱用量为 1.0-10.0 当量,其中优选 5.5 当量。

[0025] 适合本步反应的催化剂有钯碳 / 三苯基膦,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 双三苯基膦二氯化钯, 双三苯基膦乙酸钯,  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  负载的钯催化剂, 硅铝酸盐微孔分子筛负载钯催化剂, 二氧化硅材料负载钯催化剂, 活性粘土负载钯催化剂等,本发明特别选择双三苯基膦二氯化钯。在催化剂的用量方面,0.1%~1.0%当量的催化剂用量均能够很好的催化该反应,本发明特别选择 0.3%当量催化剂。

[0026] 适合本步反应的溶剂有 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF), N, N-二甲基乙酰胺 (DMA), N-甲基吡咯烷酮 (NMP), 二甲亚砜, 二氧六环, 乙二醇二甲醚, 四氢呋喃, 甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、甲苯等,考虑到原料的溶解性和溶剂的使用量问题,本发

明特别选择四氢呋喃。

[0027] 本步反应所用的溶剂中需加入一定比例的水,水的比例(体积比)为0~100%,本发明特别选择30%

[0028] 本步反应可以在室温到溶剂回流温度间顺利进行,从反应效率的角度考虑,本发明优选溶剂回流温度作为反应温度。

### 具体实施例

[0029] 下面给出的本发明的实施例,是对本发明的说明而不是限制。

[0030] 实施例 1

[0031] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇

[0032] 将750ml THF加入到3L的三口瓶中,搅拌下依次加入50克17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇、264mg双三苯基膦氯化钨和16.44克吡啶-3-硼酸,最后加入345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液。加热回流,控制内温在85-90℃,TLC监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入1500ml水,搅拌有固体析出,搅拌30min,过滤。滤饼用水搅洗4次。滤饼在50-55℃鼓风干燥过夜,得41.9g固体。

[0033] 实施例 2

[0034] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇

[0035] 将750ml THF加入到3L的三口瓶中,搅拌下依次加入44.1克17-溴-雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇、264mg双三苯基膦氯化钨和16.44克吡啶-3-硼酸,最后加入345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液。加热回流,控制内温在85-90℃,TLC监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入1500ml水,搅拌有固体析出,搅拌30min,过滤。滤饼用水搅洗4次。滤饼在50-55℃鼓风干燥过夜,得39.4g固体。

[0036] 实施例 3

[0037] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇

[0038] 将750ml THF加入到3L的三口瓶中,搅拌下依次加入52.8克17-三氟甲磺酸酯基-雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇、264mg双三苯基膦氯化钨和16.44克吡啶-3-硼酸,最后加入345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液。加热回流,控制内温在85-90℃,TLC监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入1500ml水,搅拌有固体析出,搅拌30min,过滤。滤饼用水搅洗4次。滤饼在50-55℃鼓风干燥过夜,得43.5g固体。

[0039] 实施例 4

[0040] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇乙酸酯

[0041] 将750ml THF加入到3L的三口瓶中,搅拌下依次加入55.2g17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇乙酸酯、264mg双三苯基膦氯化钨和16.44克吡啶-3-硼酸,最后加入345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液。加热回流,控制内温在85-90℃,TLC监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入1500ml水,搅拌有固体析出,搅拌30min,过滤。滤饼用水搅洗4次。滤饼在50-55℃鼓风干燥过夜,得38.7g固体。

[0042] 实施例 5

[0043] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3 $\beta$ -醇乙酸酯

[0044] 将750ml THF加入到3L的三口瓶中,搅拌下依次加入49.3g17-溴-雄甾-5,16-二

烯-3beta-醇乙酸酯、264mg 双三苯基膦氯化钯和 16.44 克吡啶-3-硼酸,最后加入 345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液。加热回流,控制内温在 85-90℃,TLC 监控反应完成。。将反应液冷至常温,向反应液中加入 1500ml 水,搅拌有固体析出,搅拌 30min,过滤。滤饼用水搅洗 4 次。滤饼在 50-55℃鼓风干燥过夜,得 35.6g 固体。

[0045] 实施例 6

[0046] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3beta-醇乙酸酯

[0047] 将 750ml THF 加入到 3L 的三口瓶中,搅拌下依次加入 58.0g17-三氟甲磺酸酯基-雄甾-5,16-二烯-3beta-醇乙酸酯、264mg 双三苯基膦氯化钯和 16.44 克吡啶-3-硼酸,最后加入 345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液。加热回流,控制内温在 85-90℃,TLC 监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入 1500ml 水,搅拌有固体析出,搅拌 30min,过滤。滤饼用水搅洗 4 次。滤饼在 50-55℃鼓风干燥过夜,得 40.2g 固体。

[0048] 实施例 7

[0049] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3beta-醇

[0050] 将 750ml N-甲基吡咯烷酮加入到 3L 的三口瓶中,搅拌下依次加入 50 克 17-碘-雄甾-5,16-二烯-3beta-醇、264mg 双三苯基膦氯化钯和 16.44 克吡啶-3-硼酸,最后加入 345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液。加热回流,控制内温在 85-90℃,TLC 监控,约 6h 反应完。将反应液冷至常温,向反应液中加入 1500ml 水,搅拌有固体析出,搅拌 30min,过滤。滤饼用水搅洗 4 次。滤饼在 50-55℃鼓风干燥过夜,得 40.5g 固体。

[0051] 实施例 8

[0052] 17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3beta-醇

[0053] 将 750ml THF 加入到 3L 的三口瓶中,搅拌下依次加入 50 克 17-碘-雄甾-5,16-二烯-3beta-醇、270mg 双三苯基膦乙酸钯和 16.44 克吡啶-3-硼酸,最后加入 345ml 2mol/L Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液。加热回流,控制内温在 85-90℃,TLC 监控反应完成。将反应液冷至常温,向反应液中加入 1500ml 水,搅拌有固体析出,搅拌 30min,过滤。滤饼用水搅洗 4 次。滤饼在 50-55℃鼓风干燥过夜,得 39g 固体。

[0054] 实施例 9

[0055] 乙酸阿比特龙

[0056] 将 50g17-(3-吡啶基)雄甾-5,16-二烯-3beta-醇溶于 300ml 吡啶中,室温下滴加乙酸酐 100ml,滴完后常温反应 24 小时。减压浓缩后得到的残留物中加入 300 毫升乙酸乙酯,有机层分别用饱和碳酸氢钠和水洗涤后干燥,浓缩有机层,得到的粗品用乙醇和水结晶后得纯品 47 克,HPLC 纯度大于 99.5%。