文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0271 - 04 **DOI**:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20240210

CYP11A1 抑制剂 opevesostat 合成工艺研究

崔胜凯,唐春雷*
(江南大学 生命科学与健康工程学院,江苏 无锡 214122)

摘 要:**目的** 优化 CYP11A1 抑制剂 opevesostat 的合成工艺。**方法** 以 2-(羟甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**2**)为起始原料,与二氯亚砜经亲核取代反应得到 2-(氯甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**3**),**3** 与异吲哚啉盐酸盐经亲核取代反应得到 2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**4**);以 4-哌啶甲醇(**5**)为起始原料,与甲磺酸酐经取代反应得到(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(**6**);中间体 **4** 与 **6** 经取代反应得到目标化合物 opevesostat(**1**)。**结果与结论** 目标化合物及关键中间体的结构均经 HR-ESI-MS、^{1}H-NMR 谱确证,总收率为 65.0%(以化合物 **2** 计),opevesostat 纯度为 99.21%(HPLC 法)。本合成工艺原料易得,生产成本低,后处理简单,反应收率高,为 opevesostat 工业化生产及其衍生物的合成研究提供了参考。

关键词:opevesostat;选择性 CYP11A1 抑制剂;工艺改进
中图分类号:R914 **文献标志码**:A

Opevesostat 化学名称为 2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-[(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲氧基]-4*H*-吡喃-4-酮(图 1),由默沙东(Merck Sharp & Dohme)联合 Orion Corporation 研发的新型口服非甾体类选择性细胞色素 P450 单加氧酶 11A1(CYP11A1)抑制剂,用于治疗去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer,CRPC)。前列腺癌(prostate cancer,PCa)是全球男性第二高发恶性肿瘤,位列男性癌症致死病因第五位[1]。

雄激素信号传导对前列腺组织生长至关重要,因此雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy,ADT)是晚期前列腺癌的一线治疗方案,该方法可大幅清除循环睾酮,在治疗前期可取得理想疗效。然而,大多数患者经过 2 ~ 3 年治疗后会发展为更具侵袭性的 CRPC,这也是前列腺癌患者死亡的主要原因[2]。在 CPRC 阶段,雄激素、其他类固醇激素以及生物合成中间体会导致雄激素受体(androgen receptor,AR)过表达、基因扩增,持续激活 AR 信号传导轴,成为该阶段疾病的核心特征[3]。

研究显示,在 CRPC 阶段催化类固醇激素生物合成相关酶的表达显著上调。由 11β-羟基雄烯二酮代谢生成的 11-酮睾酮和 11-酮去氢睾酮,激活 AR 能力与睾酮和二氢睾酮相当。这些类固醇激素在前列腺癌患者血浆和组织中大量蓄积,持续作为 AR 激动剂驱动肿瘤进展[4]。CYP11A1 又称作胆固醇侧链裂解酶,负责催化胆固醇转化为孕烯醇酮,是类固醇激素合成中的第一步限速酶,抑制 CYP11A1 可以完全阻断整个类固醇激素的生物合成[5]。由此产生了通过抑制 CYP11A1,从源头阻断肿瘤内类固醇合成的治疗思路。

CYP11A1 抑制剂 opevesostat 为 CPRC 患者提供了潜在的治疗选择。临床前研究表明,opevesostat 可阻断所有类固醇激素及其前体的合成,在转移性 CPRC 患者中具有良好的安全性[6-7],目前该药处于Ⅲ期临床研究阶段(NCT06136624),有望获批上市。本研究对 opevesostat 的合成路线进行工艺优化,以期为工业化生产及类似物合成提供理论依据。

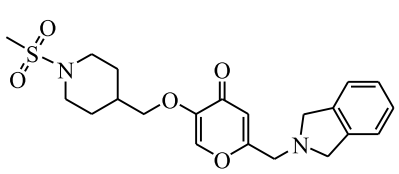


Figure 1 The structure of opevesostat

收稿日期:2024 - 11 - 20
基金项目:江苏省前瞻性联合研究项目(BY2015019-25)
作者简介:崔胜凯(1998 -),男(汉族),河南濮阳人,硕士研究生; * 通信作者:唐春雷(1983 -),男(汉族),江苏连云港人,博士,副教授,主要从事抗肿瘤靶向药物研发,Tel:(0510)85329213。

1 合成路线

原研专利报道了 opevesostat 的合成路线[8]：以 2-(羟甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**2**)为起始原料，乙腈作溶剂，与二氯亚砜经亲核取代反应得到 2-(氯甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**3**)，**3** 与异吲哚啉盐酸盐在氢氧化钾作用下，经亲核取代反应得到 2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**4**)；以 4-哌啶甲醇(**5**)为起始原料，与甲磺酰氯在吡啶作用下，经取代反应得到(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(**6**)；中间体 **4** 与 **6** 在碳酸铯作用下，经取代反应得到目标化合物 opevesostat(**1**)。该路线总收率为 57.9%(以化合物 **2** 计)。

原研专利的合成工艺需使用强刺激性二类有机试剂吡啶以及易制毒管控试剂甲磺酰氯，该路线不仅吡啶废液难处理，且甲磺酰氯毒性剧烈，整体后处理操作繁琐，不利于工业化生产。

本文作者在原研专利路线的基础上，对其合成工艺进行了改进：1)在制备中间体 **3** 时，原研专利采用二氯亚砜作氯代试剂，乙腈作溶剂。本研究仍采用二氯亚砜作氯代试剂，溶剂改用二氯甲烷，后处理可直接过滤得到粗品，粗品用石油醚搅拌洗涤去除残留氯化亚砜，反应收率显著提高。此外，二氯甲烷相较于乙腈，价格低廉，显著降低了生产成本；2)在制备中间体 **4** 时，原研专利以水作为溶剂，氢氧化钾作碱，产物溶于水降低了反应收率，且后处理产生的碱性废水易造成环境污染。本研究以乙腈作溶剂，反应结束后过滤得到粗品，粗品用乙酸乙酯-乙酸(体积比 10∶1)搅拌洗涤，即可得到纯度较高的黄色固体产物。改进后的工艺简化了后处理操作，提高反应收率，减少污染物的产生；3)在制备中间体 **6** 时，原研专利以甲磺酰氯为反应物，采用乙腈作溶剂，吡啶作碱。本研究以乙腈作为反应溶剂，碳酸钾作碱，采取价格低廉且安全性高的甲磺酸酐为反应物，反应结束过滤去除碳酸钾，减压浓缩除去溶剂，加入石油醚-乙酸乙酯(体积比 1∶1)搅拌洗涤，再经水洗得到白色固体产物。优化后的工艺避免使用易制毒管控试剂甲磺酰氯，提高了反应安全性，采用碳酸钾作碱，避免使用吡啶，减少污染物产生，且相较原研专利路线收率有所提高；4)经过工艺优化，反应总收率为 65.0%(以化合物 **2** 计)，较原研路线显著提高。合成路线见图 2。

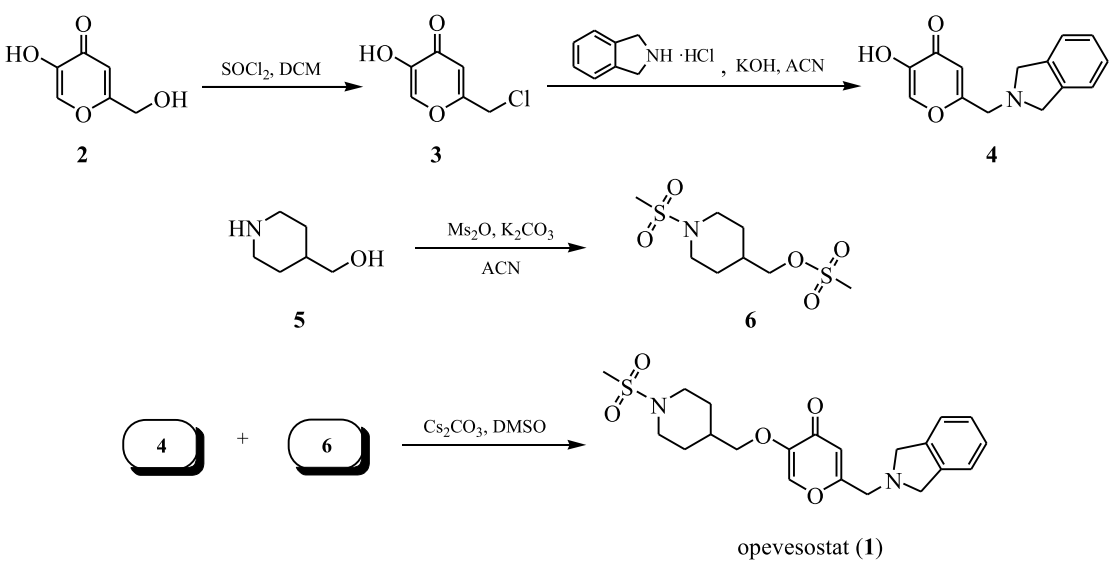


Figure 2 The improved synthetic route to opevesostat

2 合成实验

质谱采用 Q－TOF－MS 质谱仪(美国沃特世公司)测定；纯度采用 LC－20A 色谱仪(日本岛津公司)测定；^{1}H-NMR 采用 Bruker AVII－400 核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司，TMS 为内标)测定。实验所用试剂均为市售分析纯或化学纯，未经进一步纯化处理。

2.1 2-(氯甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(3)的制备

将 20.0 g(140.8 mmol)2-(羟甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**2**)加入 100 mL 二氯甲烷中，缓慢

滴加 20.1 g(169.0 mmol)二氯亚砜,室温反应 2 h,TLC 监测反应完全(二氯甲烷-甲醇,体积比 20∶1)。将反应液过滤得到粗品,粗品用 100 mL 石油醚搅拌洗涤 1 h,过滤,滤饼用石油醚洗涤,40 ℃ 真空干燥,得到淡黄色固体(**3**)21.5g,收率为 95.4%。纯度为 99.01%[HPLC 面积归一化法:色谱柱 Horizon C_{18} 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相 A:乙腈,流动相 B:体积分数为 0.1% 三氟乙酸溶液,梯度洗脱(0 → 1 min: A 5% → 20%;1 → 11 min: A 20% → 40%;11 → 11.2 min: A 40% → 95%;11.2 → 13.2 min: A 95%;13.2 → 13.5 min: A 95% → 5%;13.5 → 15 min: A 5%);检测波长 254 nm;流速 1.0 mL·min^{-1};柱温 40 ℃]。HR-ESI-MS *m/z*:实测值 160.9998[M + H]$^+$,理论值 161.0000[M + H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ:9.33(s,1H),8.14(s,1H),6.57(s,1H),4.67(s,2H)。

2.2　2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(4)的制备

将 20.0 g(125.0 mmol)2-(氯甲基)-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**3**)加入 200 mL 乙腈中,加入 21.0 g (375.0 mmol)氢氧化钾,19.5 g(125.0 mmol)异吲哚啉盐酸盐,室温反应 8 h,TLC 监测反应完全(二氯甲烷-甲醇,体积比 20∶1)。将反应液过滤得到粗品,粗品用 100 mL 乙酸乙酯-乙酸混合溶液(体积比 10∶1)搅拌洗涤 1 h,过滤,滤饼用水洗涤,40 ℃真空干燥,得到黄色固体(**4**)26.6 g,收率为 87.4%。纯度为 98.24%(HPLC 面积归一化法,色谱条件同上)。HR-ESI-MS *m/z*:实测值 244.0964[M + H]$^+$,理论值 244.0968[M + H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ:8.08(s,1H),7.25 ~ 7.18(m,4H),6.43(s,1H),3.94(s,4H),3.78(s,2H)。

2.3　(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(6)的制备

将 20.0 g(173.7 mmol)4-哌啶甲醇(**5**)加入 200 mL 乙腈中,加入 60.5 g(347.5 mmol)甲磺酸酐和 48.0 g(347.5 mmol)碳酸钾,室温反应 8 h,TLC 监测反应完全(石油醚-乙酸乙酯,体积比3∶1)。将反应液过滤,滤液减压浓缩后用 100 mL 石油醚-乙酸乙酯混合溶液(体积比 1∶1)搅拌洗涤 1 h,过滤,滤饼用水洗涤,40 ℃真空干燥,得到白色固体(**6**)41.1 g,收率为 87.3%。HR-ESI-MS *m/z*:实测值 272.0618[M + H]$^+$,理论值 272.0621[M + H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ:4.17(d, *J* = 6.1 Hz, 2H),3.66 ~ 3.61(m,2H),3.24(s,3H),2.91(s,3H),2.77(td, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 2H),1.93 ~ 1.82(m,3H),1.40 ~ 1.29(m,2H)。

2.4　2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-[(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲氧基]-4*H*-吡喃-4-酮(1)的制备

将 25.0 g(102.8 mmol)2-[(1,3-二氢异吲哚-2-基)甲基]-5-羟基-4*H*-吡喃-4-酮(**4**)加入 100 mL二甲基亚砜中,加入 27.8 g(102.8 mmol)(1-甲磺酰哌啶-4-基)甲基甲磺酸酯(**6**)和 36.8 g(113.1 mmol)碳酸铯,80 ℃反应 2 h,TLC 监测反应完全(二氯甲烷-甲醇,体积比 20∶1)。将反应液滴入 200 mL 冰水中,过滤,滤饼用水洗涤,40 ℃真空干燥,得到淡黄色固体(**1**)33.4 g,收率为 77.6%。纯度为 99.21%(HPLC 面积归一化法,色谱条件同上)。HR-ESI-MS *m/z*:实测值 419.1628[M + H]$^+$,理论值 419.1635[M + H]$^+$。^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.54(s,1H),7.23 ~ 7.18(m,4H),6.43(s,1H),4.02(s,4H),3.88 ~ 3.82(m,2H),3.78(s,2H),3.74(d, *J* = 6.1 Hz,2H),2.79(s,3H),2.69(td, *J* = 12.1, 2.4 Hz,2H),1.93 ~ 1.82(m,3H),1.39 ~ 1.33(m,2H)。

3　结论

本研究在原研专利合成路线的基础上,对 opevesostat 的合成工艺进行优化:在制备中间体 **3** 时,用价廉的二氯甲烷作溶剂,不仅可提高反应收率,同时相较于原研专利中的溶剂乙腈,降低了生产成本;在制备中间体 **4** 时,用乙腈作溶剂可简化后处理操作,减少污染物产生,同时提高反应收率;在制备中间体 **6** 时,相较于原研专利中的管制试剂甲磺酰氯,本研究使用了价廉易得的甲磺酸酐,不仅降低了生产成本,还提高了反应安全性;另外将吡啶替换为碳酸钾,可避免污染物产生,简化后处理操作,进一步提高收率。综上,优化后的 opevesostat 合成工艺相较于原研专利中的合成路线降低了生产成本,简化了反应操作,提高了产品收率,更适合工业化生产,这也为 opevesostat 后续工艺优化及其衍生物的设计与合成提供了理论依据。

参考文献：

[1] HE Y, XU W, XIAO Y T, et al. Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. Sign Transd Targ Ther, 2022, 7(1): 198.

[2] ZHANG J, MA B. Research progress in targeted therapy for prostate cancer[J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2025, 42(5): 436 – 445.

[3] KNUDSEN K E, PENNING T M. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(5): 315 – 324.

[4] PRETORIUS E, AFRICANDER D J, VLOK M, et al. 11-Ketotestosterone and 11-ketodihydrotestosterone in castration resistant prostate cancer: potent androgens which can no longer be ignored[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159867.

[5] SLOMINSKI A T, LI W, KIM T K, et al. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 151: 25 – 37.

[6] KARIMAA M, RIIKONEN R, KETTUNEN H, et al. First-in-class small molecule to inhibit CYP11A1 and steroid hormone biosynthesis[J]. Mol Cancer Ther, 2022, 21(12): 1765 – 1776.

[7] GRABBERT M, LIAKOS N, GRATZKE C. Targeted inhibition of CYP11A1 in castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2024, 86(2): 185 – 186.

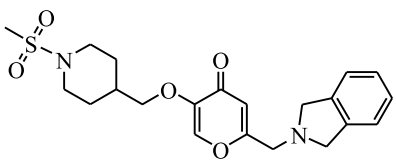
[8] KARJALAINEN O. Methods for preparing CYP11A1 inhibitors and intermediates thereof: CN, 117279893A[P]. 2023 – 12 – 22.

Study on the synthesis of CYP11A1 inhibitor opevesostat

CUI Shengkai, TANG Chunlei*

(*School of Life Science and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi* 214122, *China*)

Abstract: Opevesostat is a CYP11A1 inhibitor clinically used for treating metastatic castration resistant prostate cancer, and its synthetic process was optimized in this study. Nucleophilic substitution of 2-(hydroxymethyl)-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-one (**2**) with thionyl chloride afforded 2-(chloromethyl)-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-one(**3**). Reaction of intermediate **3** with isoindoline hydrochloride yielded 2-[(1,3-dihydroisoindol-2-yl)methyl]-5-hydroxy-4*H*-pyran-4-one(**4**). In parallel, treatment of 4-piperidinemethanol (**5**) with methanesulfonic anhydride produced (1-methanesulfonylpiperidin-4-yl) methyl methanesulfonate (**6**). The target compound opevesostat(**1**) was obtained by substitution of the intermediates **4** and **6**. The structures of the target compound and key intermediates were confirmed by HR-ESI-MS and ^{1}H-NMR. The overall yield was 65.0% (based on compound **2**), and the purity of final product was 99.21% (HPLC). This optimized process features easily obtainable starting materials, lower cost, simpler work up, and higher yield, providing a useful reference for industrial production.



Key words: opevesostat; selective CYP11A1 inhibitor; process improvement