

[文章编号] 1003-4684(2023)02-0049-03

抗肿瘤药物培西达替尼关键中间体的合成

童航, 詹一丰, 何世波, 王溥照, 刘明星

(湖北工业大学生物工程与食品学院, 湖北武汉 430068)

[摘要] 以 6-氨基烟酸乙酯和 6-三氟甲基烟醛为原料, 合成抗肿瘤药物培西达替尼关键中间体(5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯。整个工艺路线包括还原胺化、还原、氧化和取代, 共 4 步反应, 总收率达 50.1%。各步产物经 MS、¹H NMR、¹³C NMR 分析表征。该工艺路线具有原料廉价易得、反应条件温和、操作简便的优点, 可望实现规模化生产。

[关键词] 培西达替尼; 培西达替尼中间体; 抗肿瘤药物

[中图分类号] O626.32 **[文献标识码]** A

培西达替尼是全球首个获批治疗腱鞘巨细胞瘤的药物, 自上市以来, 因其带来的巨大的经济效益, 被业内人士广泛关注^[1]。然而, 国内培西达替尼的合成研究相关报道不多^[2-4], 更无有关培西达替尼中间体合成的报道。对此, 本研究旨在开发一条培西达替尼中间体的合成方法, 从而降低培西达替尼的生成成本。

(5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯是培西达替尼的关键中间体, 目前国内外已报道的合成路线仅此一条^[5]; 以 2-氨基-5-溴吡啶和 6-三氟甲基烟醛为原料, 经还原胺化、溴锂交换和取代三步反应合成目标产物, 但操作步骤繁琐, 且反应过程中需要维持 -78 °C 的低温。

本研究以 6-氨基烟酸乙酯和 6-三氟甲基烟醛为原料, 经还原胺化、还原、氧化和取代共 4 步反应合成培西达替尼关键中间体(I)(图 1)。整个工艺路线原料廉价易得, 操作简便, 反应条件温和, 有望进一步实现规模化生产。

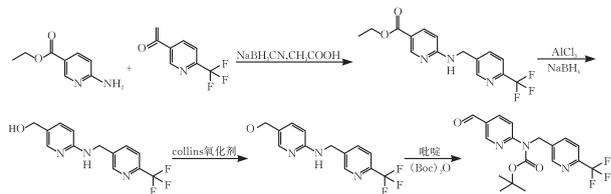


图 1 (5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(I)的合成路线

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

TSQ9 000 型三重四级杆质谱仪, 赛默飞; 400-MR DD2 型超导核磁共振波谱仪, 安捷伦; WRS-1C 微机熔点仪, 上海申光; 6-氨基烟酸乙酯, 6-三氟甲基烟醛, 九鼎化学; 氰基硼氢化钠, 江苏艾康; collins 氧化剂, 毕得医药; 其它试剂均从国药试剂购得, 为分析纯。

1.2 6-([6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-3-甲酸乙基酯(II)的合成

将 6-氨基烟酸乙酯(94.9 mg, 0.57 mmol)溶于 10 mL 乙腈, 搅拌溶解后, 加入 6-三氟甲基烟醛(100 mg, 0.57 mmol), 继续搅拌 30 min, 然后依次加入氰基硼氢化钠(71.8 mg, 1.14 mmol)、冰醋酸(137.2 mg, 2.28 mmol), 反应温度为 70 °C, TLC 监测反应达到终点。将反应液缓慢倒入 50 mL 10% 碳酸钾水溶液中, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 干燥后得 177 mg 淡黄色固体(II), 产率 95.3%。

m. p. 135.2 ~ 136.5 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ: 8.75 (s, 1 H); 8.56 (d, J = 6.2 Hz, 1 H); 8.06 (t, J = 5.8 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 6.8 Hz, 1 H); 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 7.85 (d, J = 5.6 Hz, 1 H); 6.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H); 4.36 (s, 2H); 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C

[收稿日期] 2021-11-21

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划项目(202010500019)

[第一作者] 童航(1997-), 男, 湖北应城人, 湖北工业大学硕士研究生, 研究方向为新药研发

[通信作者] 刘明星(1970-), 男, 湖北武汉人, 工学博士, 湖北工业大学教授, 研究方向为新药研发

NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz), δ : 166.0, 161.0, 151.1, 149.7, 139.9, 145.2, 137.6, 137.3, 123.5, 120.9, 114.4, 107.5, 56.8, 41.8, 14.6。ESI-MS, m/z : 326.095 2[M+H]⁺。理论值: 325.1045。

1.3 [6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基吡啶-3-基]甲醇(III)的合成

将化合物(II)(100 mg, 0.31 mmol)溶于20 mL 无水四氢呋喃, 加入无水氯化铝(61.5 mg, 0.46 mmol), 在 N₂ 保护下, 缓慢加入硼氢化钠(34.9 mg, 0.92 mmol), 在 50℃ 下反应, TLC 监测反应达到终点。然后滴加 10% 氯化铵溶液, 过滤, 将滤液缓慢倒入 50 mL 水中, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 干燥后得 55 mg 淡黄色固体(III), 产率 63.2%。

m. p. 114.6 ~ 115.5℃。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 8.70(d, $J = 1.4$ Hz, 1 H); 7.94(dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1 H); 7.87(d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); 7.81(d, $J = 2.7$ Hz, 1 H); 7.39~7.36(m, 1 H); 7.15(t, $J = 6.1$ Hz, 1 H); 6.54~6.52(m, 1H); 5.77(s, 1 H); 4.58(d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 4.28(s, 2H)。¹³C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz), δ : 157.8, 149.7, 149.1, 141.0, 137.0, 135.9, 134.5, 123.6, 120.7, 120.2, 108.6, 64.5, 42.2。ESI-MS, m/z : 284.100 4 [M+H]⁺。理论值: 283.0933。

1.4 6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基吡啶-3-基]甲醛(IV)的合成

将化合物(III)(100 mg, 0.35 mmol)溶于10 mL 无水四氢呋喃, 在 N₂ 保护下, 加入 collins 氧化剂(147.2 mg, 0.57 mmol)。在 40℃ 下反应, TLC 监测反应达到终点。将反应液缓慢倒入 50 mL 10% 碳酸钾水溶液中, 用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 干燥后得 95 mg 黄色固体(IV), 产率 95.7%。

m. p. 140.4 ~ 142.3℃。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ : 9.69(s, 1 H); 8.70(dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1 H); 8.50(d, $J = 2.1$ Hz, 1 H); 7.99(dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1 H); 7.86(d, $J = 8.1$ Hz, 1 H); 7.81~7.78(m, 1 H); 7.69~7.58(m, 1 H); 6.70~6.66(m, 1 H); 4.71(dd, $J = 15.6, 5.8$ Hz, 2H)。

1.5 (5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁基酯(I)}的合成

将化合物(IV)(100 mg, 0.36 mmol)溶于10 mL 二氯甲烷, 搅拌溶解后, 加入一定物质的量的缚酸剂, 继续搅拌 30 min, 然后加入二碳酸二叔丁酯(155.2 mg, 0.71 mmol)。实验过程中依次考察了缚酸剂的类型、缚酸剂的加入量、反应温度和时间对化

合物(I)产率的影响。反应结束后, 将反应液缓慢倒入 50 mL 水中, 用 50 mL 乙酸乙酯分 2 次萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得 118 mg 目标产物(I)。目标产物为棕黄色油状物, 产率 87.0%。

2 结果与讨论

2.1 目标化合物(I)合成条件优化

2.1.1 缚酸剂对化合物(I)产率的影响 在反应中加入缚酸剂可吸收反应过程中产生的酸, 加快反应的速度^[6]。因此, 本工艺首先探讨不同种类的缚酸剂对化合物(I)产率的影响。

由表 1 可看出, 在其他反应条件相同的前提下, 当使用吡啶作为缚酸剂时, 化合物(I)的产率较高, 因此选择吡啶作为较优的工艺条件。

表 1 不同缚酸剂对化合物(I)产率的影响

序号	缚酸剂	产率/%
1	碳酸钾	35.8
2	三乙胺	50.3
3	吡啶	57.4
4	N,N-二异丙基乙胺	54.8

2.1.2 缚酸剂的量对化合物(I)产率的影响 在确定以吡啶作为缚酸剂, 其他反应条件相同的前提下, 本实验探讨了缚酸剂的量对化合物(I)产率的影响。

由表 2 可看出, 在其他反应条件相同的前提下, 当控制 $n(\text{化合物IV}) : n(\text{吡啶}) = 1 : 0.5$ 的摩尔比时, 目标化合物(I)的产率可达 73% 以上; 再继续增加吡啶的摩尔比, 化合物(I)的产率仅略微增加, 考虑到反应的经济性, 因此确定 $n(\text{化合物IV}) : n(\text{吡啶}) = 1 : 0.5$ 的摩尔比为较优工艺条件。

表 2 缚酸剂的用量对化合物(I)产率的影响

序号	$n(\text{化合物IV}) : n(\text{吡啶})$	产率/%
1	1 : 0.1	40.7
2	1 : 0.2	57.4
3	1 : 0.3	63.8
4	1 : 0.4	71.1
5	1 : 0.5	73.5
6	1 : 0.6	73.6

2.1.3 反应时间和温度对化合物(I)产率的影响

在确定了以上工艺条件, 其他反应条件相同的前提下, 本实验又继续探讨了双因素条件, 即反应温度和时间对化合物(I)产率的影响。

由表 3 可看出, 在其他反应条件相同的前提下, 当温度维持在 30℃ 或 40℃ 时, 反应在 24 h 已达终点。但温度在 40℃ 时, 化合物(I)产率反而有所降

低,因此最终确定反应温度 30℃,反应时间 24 h 为最优工艺条件。

表 3 反应时间和温度对化合物(I)产率的影响

温度/℃	反应时间/h						产率/%
	12	16	20	24	28	32	
0	—	—	—	—	—	+	42.9
10	—	—	—	—	+	+	55.6
20	—	—	—	—	+	+	73.4
30	—	—	—	+	+	+	87.0
40	—	—	—	+	+	+	85.8

“—”代表未完全反应,“+”代表完全反应

2.2 目标化合物(I)的结构表征

合成产物的质谱表征数据如下:ESI-MS, m/z : 382.1371[M+H]⁺, 383.1375[M+2H]⁺, 404.1369[M+Na]⁺。由于目标产物(I)的理论分子量 381.1305,在软电离 ESI 正离子模式下,产物出现了加氢与加钠后的碎片峰,与目标化合物(I)的分子量相吻合。

合成产物的核磁共振氢谱表征数据如下:¹H NMR(400 MHz, dmsO) δ 10.01(s, 1 H), 8.87(d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.72(d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.23(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.04(s, 1 H), 7.94(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.87(s, 1 H), 5.32(s, 2 H), 1.39(s, 9 H)。其中,化学位移处于 1.39 的质子积分面积为 9.00,正好对应叔丁基中处于同一环境的 9 个质子。此外,化学位移处于 5.32 的质子积分面积为 2.03,对应亚甲基中处于同一环境的两个质子;化学位移处于 10.01 的质子积分面积为 1.07,对应醛基中的质子。以上图谱分析与目标化合物(I)的结构相吻合。

合成产物的核磁共振碳谱表征数据如下:¹³C NMR(100 MHz, dmsO) δ 191.30, 157.61, 153.06, 151.53, 149.41, 145.72, 139.02, 137.34, 136.88, 128.06, 123.47, 120.90, 118.29, 83.05, 47.42, 27.97。

其中,碳原子化学位移处于 27.97 对应叔丁基中 3 个甲基碳原子;化学位移处于 83.05 对应叔丁基碳原子;化学位移处于 47.42 对应亚甲基所在碳原子;化学位移处于 191.30 则对应醛基所在碳原子。以上图谱分析与目标化合物(I)的结构相吻合。

3 结论

本工艺以 6-氨基烟酸乙酯和 6-三氟甲基烟醛为原料,共 4 步反应合成培西达替尼关键中间体(5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(I)。与已报道的路线相比,此工艺中原料廉价易得,操作更简便,反应条件更温和,有望推动培西达替尼的工业化生产。

[参 考 文 献]

- [1] BENNER B, GOOD L, QUIROGA D, et al. Pexidartinib, a novel small molecule CSF-1R inhibitor in use for tenosynovial giant cell tumor: a systematic review of pre-clinical and clinical development[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 1693-1704.
- [2] 王宝林,王胜,李广乾,等. 一种吡昔替尼的简便制备方法[P]. CN: 201810144681.7, 2019-08-23.
- [3] 刘加艳,任宇鹏. 一种连续化生产 pexidartinib 的合成方法[P]. CN: 202010044798.5, 2020-06-05.
- [4] 李建其,陈东升,苏晓静. 用于制备派西尼布的中间体及其制备方法和应用[P]. CN: 201811562372.8, 2020-06-30.
- [5] IBRAHIM P N, BREMER R, ZHANG J Z. Compounds and methods for kinase modulation, and indications therefor[P]. US: 20090286782, 2009-11-19.
- [6] 姜泽,鲍芑丞,李效军,等. 缚酸剂对合成光稳定剂 944 中间体 4,6-二氯-2-叔辛基氨基-1,3,5-三嗪的影响[J]. *精细石油化工*, 2018, 35(01): 5-8.

Synthesis of Key Intermediates of the Antitumor Drug Pexidartinib

TONG Hang, ZHAN Yifeng, HE Shibo, WANG Puzhao, LIU Mingxing

(School of Biological Engineering and Food, Hubei Univ. of Tech., Wuhan 430068, China)

Abstract: Tert butyl (5 formylpyridin 2 yl){[6-(trifluoromethyl)pyridine 3 yl]methyl} carbamate is used as the key intermediate of the anticancer drug pexidartinib. It was synthesized from 6 aminicotinic acid ethyl ester and 6 trifluoromethyl nicotinal as raw materials. The whole process includes reductive amination, reduction, oxidation and substitution, with a total yield of 50.1%. The products were characterized by MS, ¹H NMR and ¹³C NMR. This process has the advantages of cheap raw materials, mild reaction conditions and simple operation, and is expected to achieve large-scale production.

Keywords: pexidartinib; intermediate of pexidartinib; antitumor drug; chemical synthesis

[责任编辑:张 众]