

[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 ℃ 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。

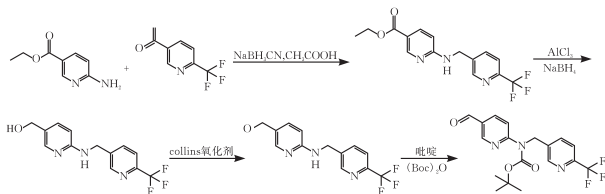


图 1 (5-甲酰基吡啶-2-基){[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基}氨基甲酸叔丁基酯(I)的合成路线

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℃, 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℃。 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-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}甲基)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 N_2 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)。 ^{13}C 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-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}甲基)氨基)吡啶-3-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 N_2 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}甲基)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, 1 H NMR and 13 C 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]