

文章编号:1674-2869(2018)02-0149-07

# CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 合成工艺的优化

鄢 龙,傅 晶,吴 莉,冯权武,尹传奇\*

武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205

**摘 要:**对采用异丙胺和6-溴-3-吡啶甲醛为原料合成肿瘤抑制剂 abemaciclib 的工艺路线进行了优化,结果表明:在合成中间体6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑的过程中,苯环亲核取代反应采用 t-BuONa 为碱,产率为83.0%;Suzuki 偶联反应中硼酸酯化和脱硼酸酯,催化剂均可采用 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在合成中间体5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺的过程中,还原胺化反应时加入催化量的乙酸,反应可完全进行;氨基取代吡啶环上溴原子的反应中以乙二醇为溶剂,N,N'-二甲基乙二胺(DMEDA)为配体,收率达90.0%。两中间体发生 Buchwald-Hartwig 偶联反应时,以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 为碱,收率达92.4%。优化后总收率为44.6%,较原工艺提高19.6%,且反应条件温和,适合工业化生产。

**关键词:** abemaciclib; 抗肿瘤药物; 中间体; 工艺优化

中图分类号:TQ460.31 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.02.006

## Synthetic Process Optimization of CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib

YAN Long, FU Jing, WU Li, FENG Quanwu, YIN Chuanqi\*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract:** The synthetic process of tumor inhibitor abemaciclib using isopropylamine and 6-bromo-3-pyridine formaldehyde as starting materials was optimized. The results showed that during the process of synthesizing the intermediate 6-(2-chloro-5-fluoropyrimidin-1-isopropyl-2-methyl-1H-benzo [d] imidazole, the yield in nucleophilic substitution reaction on benzene ring was 83.0% using t-BuONa as the base and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> as the catalyst in boric acid and de-boric acid esterifications. During the process of synthesizing other intermediate 5-((4-ethylpiperazin-1-yl) methyl) pyridin-2-amine, reductive amination reaction occurred completely by adding a catalytic amount of acetic acid. The yield of the substitution reaction of bromo atom in pyridine by amino group was 90.0% using ethylene glycol as solvent and N,N'-dimethylethane-1,2-diamine (DMEDA) as ligand. The yield of the Buchwald-Hartwig coupling reaction of two intermediates was 92.4% employing K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as the base. The total yield was 44.6% after optimization, which was 19.6% more than that of the original process. The reaction conditions are mild and suitable for industrial production.

**Keywords:** abemaciclib; antitumor drugs; intermediate; process optimization

Abemaciclib, 化学名为 N-[5-[(4-乙基-1-哌嗪)甲基]2-吡啶基]-5-氟-4-[4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基]-2-嘧啶胺。作为细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/

6 特异性抑制剂, abemaciclib 对乳腺癌 HER2 阴性的晚期或复发乳腺癌的治疗获得了美国食品药品监督管理局(FDA)“突破性药物”认证<sup>[1-2]</sup>。2017年9月28日, FDA 批准礼来公司的乳腺癌新药 abemaci-

收稿日期:2017-11-13

基金项目:湖北省教育厅重点项目(D20141510);湖北省教育厅项目(B2017053)

作者简介:鄢 龙,硕士研究生。E-mail:1522423725@qq.com

\*通讯作者:尹传奇,博士,教授。E-mail:zhyfyin@126.com

引文格式:鄢龙,傅晶,吴莉,等. CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 合成工艺的优化[J]. 武汉工程大学学报,2018,40(2): 149-155.

clib(商品名 Verzenio)上市<sup>[3]</sup>,因而对该药物合成工艺的探索具有很大的应用价值。

Abemaciclib的合成路线<sup>[4-5]</sup>主要包括路线1以6-氨基烟酸乙酯和3,5-二氟-4-氨基苯乙酮为原料,经十一步反应合成,总收率是11.0%。该路线在反应过程中使用 $\text{LiAlH}_4$ ,具有一定的危险性,工艺过于繁琐,工业化所需的成本高,不利于工业化生产;路线2以6-溴-3-吡啶甲醛和2,6-二氟苯胺为原料,经8步反应合成,总收率是15.4%。该路线在反应过程中使用 $\text{NaH}$ ,具有一定的危险性,不易于工业化生产;路线3以4-溴-2,6-二氟苯胺为原料合

成中间体6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑,该中间体继续与6-氨基-3-吡啶甲醛和N-乙基哌嗪反应合成 abemaciclib,总收率为20.0%。但中间体与N-乙基哌嗪易发生副反应,分离困难;路线4以N-乙基哌嗪和6-溴-3-吡啶甲醛为原料反应合成中间体5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺,再与路线3的中间体6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑偶联合成 abemaciclib,总收率为25.0%(见图1)。

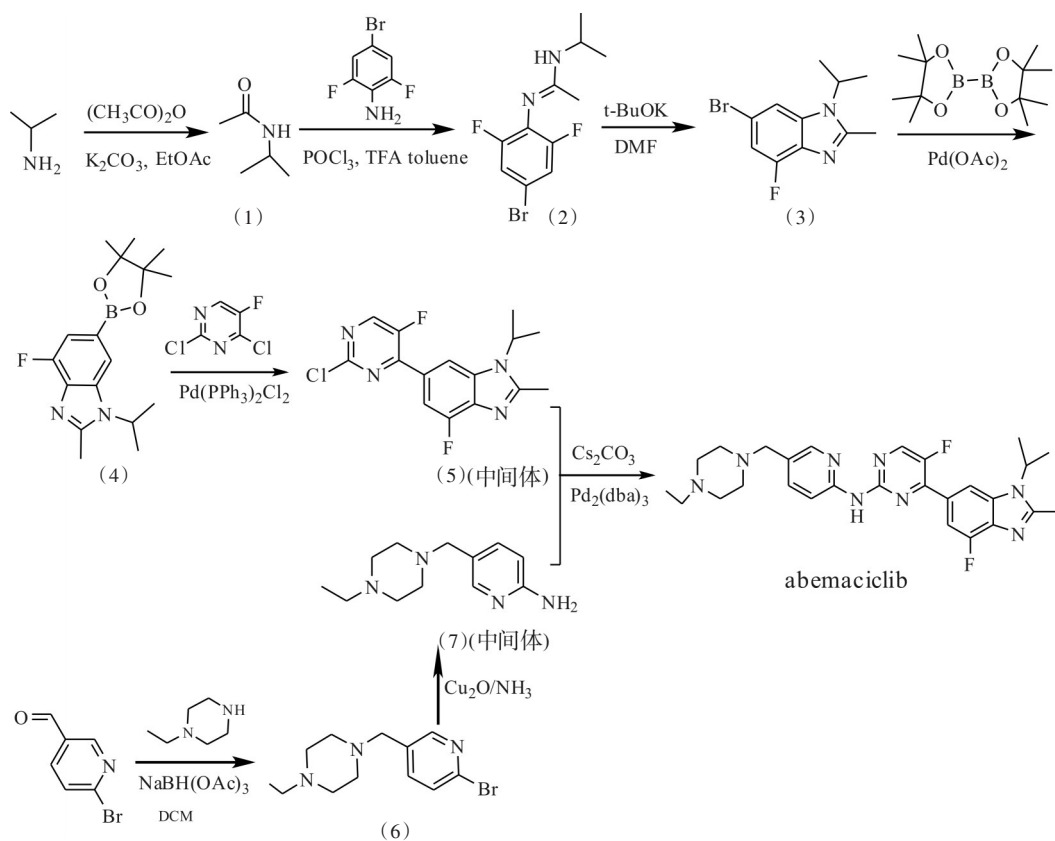


图1 abemaciclib的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of abemaciclib

综上所述,考虑到反应辅料的安全性及易于工业化的要求,本研究选择在合成路线4的基础上,对相关合成和分离条件进行优化,使反应条件温和、产物易分离纯化和收率更高,易于工业化生产。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

所用试剂均为国产市售分析纯。氮气(体积分数98%)(武汉祥云公司)。

RY-1型熔点测试仪(天津天光光学仪器有限

公司);DPX 300核磁共振仪(德国 Bruker公司);5975C型气-质联用仪(美国安捷伦科技有限公司);LC-20AT型高效液相色谱仪(HPLC,日本岛津公司)。

检测方法:每次取10 mg,用甲醇稀释到需要浓度。然后用一个干净的注射器连接一个0.22  $\mu\text{m}$ 的筒式过滤器过滤样品进样。流速为2 mL/min,测量波长为254 nm。梯度洗脱。

### 1.2 实验过程

1.2.1 异丙基乙酰胺(1)的合成 先将85.0 mL (1.0 mol)异丙胺、138.4 mL (1.0 mol)三乙胺和

200 mL乙酸乙酯,加入至1 000 mL三颈瓶中,搅拌降温至0℃,滴加89.7 mL(0.95 mol)乙酸酐,温度控制在(0±5)℃。滴完后,让其自然回复至室温,搅拌过夜。滴加约100 mL水,控制温度20℃以下,然后用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH至8左右,分层,水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩得无色澄清液体94.7 g,收率93.8%。ESI-MS m/z: 101.2。

1.2.2 (E)-N'-(4-溴-2,6-二氟苯基)-N-异丙基乙脒(2)的合成

将94.7 g(0.94 mol)化合物1、900 mL甲苯、161.5 g(0.78 mol)4-溴-2,6-二氟苯胺和162.6 mL(1.18 mol)三乙胺,加入至2 000 mL三颈瓶中水浴搅拌,滴加110.0 mL(1.18 mol)三氯氧磷,控制温度10℃~30℃。滴加完后,水浴搅拌30 min,然后缓慢升温至110℃,回流反应2 h。降温至室温,滴加约100 mL饱和碳酸氢钠水溶液,然后减压浓缩除去甲苯,在得到的固液混合物中加入800 mL乙酸乙酯,搅拌10 min,再用饱和碳酸钠水溶液调pH至8左右,固体在调pH过程中会慢慢溶解至溶液澄清,静置分液,水相用乙酸乙酯萃取1次,合并有机相,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩得米白色固体227.0 g,收率100%。熔点:112℃。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02(d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.17(s, 1H), 1.74(s, 3H), 1.41(d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22(d, J = 6.2 Hz, 16H)。

1.2.3 6-溴-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(3)的合成 将227.0 g(0.78 mol)化合物2、2 000 mL N,N'-二甲基甲酰胺和150.0 g(1.56 mol)叔丁醇钠,加入至5 000 mL三颈瓶中,升温90℃~100℃加热搅拌,反应4 h~5 h。将反应冷却至室温,倒入6 000 mL水中,乙酸乙酯萃取,合并有机相,水洗2次,饱和食盐水洗1次,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩得米白色固体。将粗品加入100 mL *v*(甲叔醚)/*v*(石油醚)(1/10)溶液中,搅拌打浆30 min,过滤,然后用20 mL *v*(甲叔醚)/*v*(石油醚)(1/10)淋洗,干燥得米白色固体176.0g,收率83.0%。熔点:104℃。ESI-MS m/z: 271.05。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37(s, 1H), 7.02(d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.58(m, J=14.0- 6.9 Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 1.57(d, J = 6.9 Hz, 6H)。

1.2.4 4-氟-1-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(4)的合成 将176.0 g(0.65 mol)化合物3、247.8 g(0.98 mol)双联硼酸频哪醇酯、191.1 g

(1.95 mol)乙酸钾和2 000 mL N,N'-二甲基甲酰胺加入至5 000 mL三颈瓶中,氮气置换3次,快速加入17.6 g(25.10 mmol)双(三苯基膦)二氯化钯,然后搅拌升温至90℃。反应30 min后,取样,HPLC跟踪监测原料反应完全,将反应降温至室温,倒入4倍体积水中,乙酸乙酯萃取,有机相用硅藻土过滤1次,然后水洗2次,饱和食盐水洗1次,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩得304.8 g黑色固体,收率>100%(按收率100%计,可直接用于下步反应)。

1.2.5 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(5)的合成 在5 000 mL三颈瓶中,将137.8 g(1.3 mol)碳酸钠溶于500 mL水中,加入1 000 mL乙二醇二甲醚和129.5 g(0.78 mol)2,4-二氯-5-氟嘧啶,氮气置换3次,快速加入20.3 g(29.00 mmol)双(三苯基膦)二氯化钯,升温至(80±5)℃,搅拌下滴加206.7 g(0.65 mol)化合物4溶于700 mL乙二醇二甲醚的溶液,滴完后于(80±5)℃搅拌反应2 h。将反应降温至室温,加入2 000 mL水,搅拌1 h,过滤用水淋洗,得灰色固体。将灰色固体加到200 mL异丙醇中,室温打浆搅拌30 min,过滤,少量异丙醇淋洗,抽干得灰白色固体144.3 g,收率68.9%。熔点:192℃。ESI-MS m/z: 323.1 [M+H]<sup>+</sup>。

1.2.6 1-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-4-乙基哌嗪(6)的合成 将78.6 mL(0.62 mol)N-乙基哌嗪、98.1 g(0.53 mol)6-溴-3-吡啶甲醛、1 000 mL二氯甲烷和4.0 mL(0.07 mol)乙酸,加入至2 000 mL三颈瓶中,降温至0℃搅拌,分批加入160.0 g(0.74 mol)三乙酰基硼氢化钠,控制温度0℃~10℃,反应5 h。反应完全后,滴加2 mol/mL氢氧化钠水溶液调节pH至11左右,分层,水相用二氯甲烷萃取3次,合并有机相,水洗1次,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩得到150.0 g油状物,收率100%。ESI-MS m/z: 283.07 [M+H]<sup>+</sup>。

1.2.7 5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(7)的合成 将150.0 g(0.53 mol)化合物6、500 mL乙二醇、3.8 g(26.5 mmol)氧化亚铜、与14.35 g(0.11 mol)碳酸钾、1 600 mL(10.6mol)氨水和18.7 mL(0.17 mol) N,N'-二甲基乙二胺(DMEDA)加入至5 000 mL三颈瓶中,搅拌,升温至60℃反应5 h。降温至室温,加入700 mL饱和NaCl水溶液,用配制好的6 mol/mL的NaOH溶液调节pH至12,用二氯甲烷萃取2次,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,浓缩,将粗品加入到150 mL甲基叔丁基醚中,室温下搅拌。抽滤,用甲基叔丁基醚淋洗滤饼,得到白

色固体 99.1 g, 收率 90.0%。熔点: 83 °C。ESI-MS  $m/z$ : 221.19  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.40 (d,  $J = 16.1, 8.5$  Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.61–2.02 (m, 10H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

**1.2.8 abemaciclib 的合成** 将 144.3 g (0.45 mol) 化合物 5、1 242.0 g (9.0 mol) 碳酸钾、12.4 g (0.09 mol) 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、700 mL 叔戊醇和 99.1 g (0.45 mol) 化合物 7 加入至 2 000 mL 三颈瓶中, 氮气置换 3 次, 快速加入 14.4 g (15.72 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯, 搅拌, 升温至 102 °C 回流反应 5 h, 溶液呈棕黄色。将反应冷却至室温, 加入 150 mL 二氯甲烷稀释, 硅藻土过滤, 二氯甲烷淋洗, 向滤液中加入 4 mol/mL HCl (260 mL) 搅拌, 调节 pH 至 2~3, 分层得水相。向水相中加入 300 mL 二氯甲烷搅拌, 加入 28% 的 NaOH 溶液调节 pH 至 10~11, 分液, 水相用 300 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗 1 次,  $Na_2SO_4$  干燥后浓缩得固体, 丙酮打浆后抽滤得白色固体 209.5 g, 收率 92.4% (HPLC 含量 99.2%)。熔点: 198 °C。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.74 (m,  $J = 13.9, 7.0$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.49 (m, 4H), 1.70 (t,  $J = 9.6$  Hz, 6H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 异丙基乙酰胺(1)和(E)-N'-(4-溴-2,6-二氟苯基)-N-异丙基乙脒(2)的合成

氨基乙酰化试剂可以是乙酸酐和乙酰氯。但在异丙胺酰基化实验中发现, 乙酸酐作为酰化试剂收率(93.8%)高于乙酰氯(80.0%), 且没有 HCl 气体生成。在  $Et_3N$  和  $POCl_3$  存在下, 4-溴-2,6-二氟苯胺作为亲核试剂进攻化合物 1 上的羰基, 发生加成消除反应生成化合物 2<sup>[6-7]</sup>。实验过程发现三氟乙酸可以替代三乙胺, 促进反应的顺利进行。但三氟乙酸的价格较三乙胺贵, 从经济角度考虑采用三乙胺。

### 2.2 6-溴-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(3)的合成

化合物 2 合成化合物 3 的反应机理如图 2 所示, 在碱性条件下, 化合物 2 中氨基上的 H 原子被拔去, 形成负离子, 经过对苯环上氟原子的亲核取代生成化合物 3。

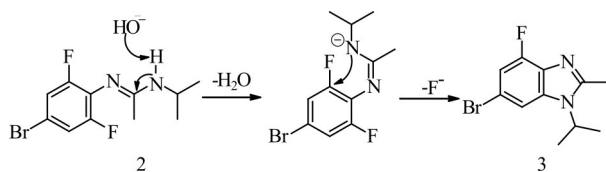


图2 化合物 2 生成 3 的反应机理

Fig. 2 Formation mechanism of compound 3 from 2

从机理来看, 在化合物 3 的生成过程中, 碱还可以作为亲核试剂, 直接取代化合物 2 中的卤原子, 生成副产物。因此, 本研究主要考察了碱对反应的作用, 同时也探讨了溶剂和温度对反应的影响, 结果见表 1。从表 1 中可以看出, 以  $t$ -BuOK 为碱, DMF 为溶剂时, 化合物 2 虽反应完全, 但杂质居多, 导致目标产物化合物 3 收率低(60.7%); 而以 THF 为溶剂时, 化合物 2 则完全转化为副产物。原因是  $t$ -BuOK 的碱性太强, 低温(THF 沸点 66 °C)时, 直接将化合物 2 苯环上的卤原子取代, 而高温(100 °C)有利于氨基的拔氢, 生成化合物 3。同时, 以含有 2% 水的 THF 或 DMF 做溶剂时, 反应几乎停止。说明水可以将  $t$ -BuOK 转化为 KOH, 降低了体系的碱性, 从而极大影响反应。

在合成苯并咪唑类化合物时, 使用  $K_2CO_3$ 、KOH、 $t$ -BuOK 可以提供反应所需碱性环境<sup>[8-11]</sup>。但从本研究的结果来看, 使用  $K_2CO_3$  作为碱时, 无论选用哪种溶剂, 基本没有反应。而使用 KOH 做为碱时, 原料没有反应完全, 收率最高只有 35.6%; 以 THF 为溶剂时, 没有反应, 说明弱碱既不能直接取代苯环上的卤素, 也不能拔掉氨基的氢。同时,  $K_2CO_3$  和 KOH 在有机溶剂中的溶解性差, 降低了其碱性。

$t$ -BuONa 碱性介于 KOH 和  $t$ -BuOK 之间, 结果显示以 THF 为反应溶剂时, 反应进展缓慢, 且全部转化为杂质; 而以 DMF 为反应溶剂, 温度为 100 °C 时, 4 h~5 h 反应完全, 产物收率达 83.0%, 相较于采用  $t$ -BuOK, 收率大幅提高, 反应时间大幅缩短。

### 2.3 4-氟-1-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(4)和 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑(5)的合成

在催化剂  $Pd(OAc)_2$  存在下, 3 与双联硼酸频哪醇酯发生 Miyaura 硼烷基化反应生成 4, 利用  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  为催化剂, 4 与 2,4-二氯-5-氟嘧啶发生 Suzuki 偶合生成 5<sup>[10]</sup>。 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  可催化卤代芳烃硼烷基化<sup>[12]</sup>, 本研究利用该催化剂也成功实现了 3 的硼烷基化。鉴于两步反应都可以



表1 不同反应条件对合成化合物3的影响<sup>a</sup>

Tab. 1 Effects of reaction conditions on formation of compound 3<sup>a</sup>

| No. | 碱                              | 溶剂                        | <i>t</i> / °C | <i>t</i> / h | 转化率 / % | 产率 / % |
|-----|--------------------------------|---------------------------|---------------|--------------|---------|--------|
| 1   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF                       | 100           | 24           | —       | —      |
| 2   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | DMF                       | 120           | 24           | —       | —      |
| 3   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | THF                       | 66            | 24           | —       | —      |
| 4   | KOH                            | DMF                       | 100           | 24           | 54.6    | 35.3   |
| 5   | KOH                            | DMF                       | 120           | 24           | 43.5    | 30.2   |
| 6   | KOH                            | THF                       | 66            | 24           | 80.2    | 35.6   |
| 7   | <i>t</i> -BuOK                 | DMF                       | 100           | 24           | 100     | 60.7   |
| 8   | <i>t</i> -BuOK                 | DMF                       | 120           | 24           | 100     | 47.4   |
| 9   | <i>t</i> -BuOK                 | DMF+H <sub>2</sub> O (2%) | 100           | 24           | —       | —      |
| 10  | <i>t</i> -BuOK                 | THF                       | 66            | 24           | 100     | —      |
| 11  | <i>t</i> -BuOK                 | THF+H <sub>2</sub> O (2%) | 66            | 24           | 9.1     | 5.3    |
| 12  | <i>t</i> -BuONa                | DMF                       | 70            | 10           | 100     | 83.0   |
| 13  | <i>t</i> -BuONa                | DMF                       | 100           | 5            | 100     | 83.0   |
| 14  | <i>t</i> -BuONa                | DMF                       | 120           | 5            | 100     | 80.0   |
| 15  | <i>t</i> -BuONa                | THF                       | 66            | 24           | 100     | —      |
| 16  | <i>t</i> -BuONa (1.0 equiv)    | DMF                       | 100           | 24           | 70.0    | 62.3   |
| 17  | <i>t</i> -BuONa (1.5 equiv)    | DMF                       | 100           | 24           | 90.1    | 74.4   |
| 18  | <i>t</i> -BuONa (2.5 equiv)    | DMF                       | 100           | 5            | 100     | 71.8   |

注:<sup>a</sup>化合物2:碱基=1:2

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>作为催化剂,实验过程中研究了“一锅法”的可行性,即以Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>为催化剂,将合成4和5的两步反应原料一起投入反应瓶中进行反应,以期达到减少反应操作的目的。但是,实验发现化合物3完全转化为4和未知物,仅有少量5生成。笔者认为在化合物3、2,4-二氯-5-氟嘧啶和联硼酸频哪醇酯同时存在时,联硼酸频哪醇酯可以与3和4同时发生硼烷基化反应,不利于5的生成。

2.4 1-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-4-乙基哌嗪(6)的合成

6-溴-3-吡啶甲醛与N-乙基哌嗪发生还原胺化反应生成化合物6。BH<sub>3</sub>·THF<sup>[13]</sup>和NaBH(OAc)<sub>3</sub><sup>[14]</sup>在还原胺化反应中有很好的效果,但是BH<sub>3</sub>·THF不适合用于放大生产。以NaBH(OAc)<sub>3</sub>为还原剂,实验结果表明反应不完全。加入钛酸异丙酯能够有效的促进反应<sup>[15]</sup>,但在后处理过程中,钛酸异丙酯的除去过程导致收率特别低;加入催化量的乙酸<sup>[16]</sup>,有助于催化反应。本研究,以NaBH(OAc)<sub>3</sub>为还原剂,加入少量乙酸后,6-溴-3-吡啶甲醛可以完全转化为6,且分离操作简单。

2.5 (5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(7)的合成

在氧化亚铜存在下,以液氨为氮源,或在2-(二环己基膦基)联苯(CyJohnPhos)、三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)的作用下,以六甲基二硅基氨基锂(LiHMDS)为氮源,化合物6吡啶环上的溴原子被氨基取代得到化合物7,前者收率为54.5%,后者收率为49.1%<sup>[17-19]</sup>。以水为溶剂,在四丁基溴化铵、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和[Cu<sub>2</sub>(bpnp)(OH)(CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>](bpnp=2,7-双(吡啶-2-基)-1,8-二氮杂萘)存在的条件下,以液氨为氮源,2-溴吡啶100%转化为2-氨基吡啶<sup>[20]</sup>。以乙二醇为溶剂,N,N'-二甲基乙二胺为配体,在K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和Cu<sub>2</sub>O的存在下,以氨水为氮源,3-溴吡啶80%转化为3-氨基吡啶<sup>[21]</sup>。以DMSO做溶剂,添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或者Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,在CuI的存在下,以氨水为氮源,碘苯99%转化为苯胺<sup>[22]</sup>。

为提高化合物6生成7的转化率,并考虑成本因素,对原反应体系进行了改进,在K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和Cu<sub>2</sub>O存在下,以DMEDA为配体,以氨水为氮源,考察不同溶剂对反应的影响(见表2)。

表 2 不同溶剂对制备化合物 7 产率的影响<sup>a</sup>  
Tab. 2 The yields of compound 7 with different solvents<sup>a</sup>

| No. | 溶剂                                 | 产率 / %            |
|-----|------------------------------------|-------------------|
| 1   | CH <sub>3</sub> CN                 | 20.3              |
| 2   | THF                                | 27.5              |
| 3   | DMF                                | 15.1              |
| 4   | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>  | 92.0              |
| 5   | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>  | 92.1 <sup>b</sup> |
| 6   | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>  | 65.3 <sup>c</sup> |
| 7   | (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>  | 91.8 <sup>d</sup> |
| 8   | 1,4-Dioxane                        | 26.2              |
| 9   | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH | 40.1              |

注:<sup>a</sup>反应条件:反应温度 60 ℃;反应时间 5 h; $m$ (化合物 6): $m$ (NH<sub>3</sub>): $m$ (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>): $m$ (Cu<sub>2</sub>O): $m$ (DMEDA)=1:20:0.2:0.05:0.15;  
<sup>b</sup>反应时间 10 h;<sup>c</sup>反应温度 50 ℃,反应时间 10 h;<sup>d</sup>反应温度 80 ℃

结果表明,乙腈、四氢呋喃、乙醇、DMEDA 作为溶剂时,反应进行的不完全;1,4-二氧六环和乙二醇作为反应溶剂时,反应都进行的彻底,但前者作溶剂时副产物多,而乙二醇作溶剂时收率可达 92.0%。实验过程中发现乙二醇由于沸点高会残留在化合物 7 中,影响化合物 7 的纯度,但对后续反应没有影响。

2.6 Abemaciclib 的合成

化合物 5 和 7 通过 Buchwald-Hartwig 反应生成 abemaciclib,反应使用了 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>提供碱性环境<sup>[5,18,23]</sup>。类似的偶联反应,也可以使用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>提供碱性环境<sup>[17,19,24]</sup>。研究发现 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>可以替代 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,促进 5 和 7 偶联反应的顺利进行,而且 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的价格较 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>贵,从经济角度考虑采用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。

3 结 语

本研究以 4-溴-2,6-二氟苯胺和异丙胺为原料合成了中间体 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑;以 N-乙基哌嗪和 6-溴-3-吡啶甲醛为原料反应合成了中间体(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺。在前一个中间体的合成过程中,生成苯并咪唑时以 t-BuONa 为碱,产率可达 83.0%;Miyaura 硼烷基化和 Suzuki 偶联反应中,催化剂均采用 PdCl<sub>2</sub>(PPh)<sub>2</sub>。在后一个中间体合成中,还原胺化反应中加入催化量的乙酸,原料反应更完全;吡啶环上溴原子的氨基取代反应中以乙二醇为溶剂,N,N'-二甲基乙二醇胺为配体,收率可达 85.0%。两中间体经 Buchwald-Hartwig 偶联反应合成目标产物 abemaciclib 时,以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>代替 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>为碱,收率可达 92.4%。优化后的反应条

件温和、操作时间短且产物易于纯化,提高了产率,降低了成本,适合工业化生产。

参考文献:

[1] DIGIULIO S. FDA's breakthrough therapy designation to abemaciclib for breast cancer [J].Oncology Times, 2015,37(21):21.

[2] PATNAIK A, ROSEN L S, TOLANEY S M, et al. Abstract CT232: clinical activity of LY2835219, a novel cell cycle inhibitor selective for CDK4 and CDK6, in patients with metastatic breast cancer [J]. Cancer Research, 2014,74(19):CT232.

[3] KIM E S. Abemaciclib: First global approval[J]. Drugs, 2017,77(18):2063–2070.

[4] FREDERICK M O, KJELL D P. A synthesis of abemaciclib utilizing a Leuckart-Wallach reaction [J]. Tetrahedron Letters, 2015,56(7):949–951.

[5] 张浩,张剑,陈奉泉. Abemaciclib 合成路线图解[J]. 药物化学, 2016, 4(4):38–41.

[6] YUE X L, LI H, LIU S S, et al. N-fluorinated phenyl-N'-pyrimidyl urea derivatives: synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study [J]. Chinese Chemical Letters, 2014,25(7):1069–1072.

[7] KATRITZKY A R, CAI C, SINGH S K. Efficient microwave access to polysubstitutedamidines from imidoylbenzotriazoles [J]. Cheminform, 2006, 71(9):3375–3380.

[8] LIUBCHAK K, NAZARENKO K, TOLMACHEV A. Cheminform abstract: synthesis of annulated benzimidazoles via amidine cyclization [J]. Tetrahedron, 2012, 68(14):2993–3000.

[9] INFANTE-CASYILLO R, HERNANDEA-RIVERA S P. Experimental and theoretical studies of the molecular structure of five new 2-methylbenzimidazole derivatives [M]. New York: Nova Science Publishers, 2011:11.

[10] 蔡雄,钱长庚,刘斌,等.吡啶嘧啶胺类化合物或吡啶吡啶胺类化合物及其应用:中国,105153119A [P].2015-09-11.

[11] SANCHEZ-MARTINEZ C. Preparation of benzimidazolylpyrimidinylaminopyridines as CDK4/6 protein kinase inhibitors: US, 20100160340A1 [P]. 2010-07-24.

[12] DZHEVAKOV P B, TOPCHYIY M A, ZHARKOVA D A, et al. Miyauraborylation and one-pot two-step homocoupling of aryl chlorides and bromides under solvent-freeconditions [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2016,358(6):977–983.

[13] PLETZ J, BERG B, BREINBAUER R. Cheminform abstract: a general and direct reductive amination of

aldehydes and ketones with electron-deficient anilines [J]. *Synthesis*, 2016, 48(9):1301-1317.

[14] ABDELMAGID A F, CARSON K G, HARRIS B D, et al. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1996, 61(11):38-49.

[15] MATTSON R J, PHAM K M, LEUCK D J, et al. Cheminform abstract: an improved method for reductive alkylation of amines using Titanium (IV) isopropoxide and sodium syanoborohydride [J]. *Cheminform*, 1990, 21(41):2552-2554.

[16] BOSCHELLI D H, WU B, BARRISO S A C, et al. Inhibition of src kinase activity by 7- [(2, 4-dichloro-5-methoxyphenyl) amino] - 2-heteroaryl-thieno [3, 2-b] pyridine-6-carbonitriles [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15 (21) : 4681-4687.

[17] COATES D A, GELBERT L M, KNOBELOCH J M, et al. Protein kinase inhibitors: US, 7855211 [P]. 2010-12-21.

[18] ANDREW C D, ALFONSO D, ANA D, et al. Protein kinase inhibitors: WO, 2010075074A1 [P]. 2010-07-24.

[19] CHAN E M. Combination therapy for cancer: WO, 2015130540A1 [P]. 2015-09-03.

[20] LIAO B S, LIU S T. Homogenous bimetallic catalysis on amination of ArX and ArX<sub>2</sub> in aqueous medium-synergistic effect of dicopper complexes [J]. *Catalysis Communications*, 2013, 32(5):28-31.

[21] ELMKADDEM M K, FISCHMEISTER C, THOMAS C M, et al. Cheminform abstract: efficient synthesis of aminopyridine derivatives by copper catalyzed amination reactions [J]. *Chemical Communications*, 2010, 46(6):925.

[22] WANG Y, LUO J, LIU Z. Cheminform abstract: synthesis of a novel 8-hydroxyquinoline functionalized poly (ethylene glycol) bridged dicationic ionic liquid and its application in palladium-catalyzed Heck reaction under solvent-free conditions [J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2014, 44(46):1-5.

[23] WOLINSKA E. Sequential amination of heteroaromatic halides with aminopyridine 1-oxides and their N-protected derivatives based on novel aza-smiles rearrangement [J]. *Heterocyclic Communications*, 2012, 18(5/6):227-232.

[24] BONNATERRE F, BOIS-CHOUSSY M, ZHU J. Rapid access to oxindoles by the combined use of an ugifour-component reaction and a microwave-assisted intramolecular Buchwald-Hartwig amidation reaction [J]. *Organic Letters*, 2006, 8(19):4351-4354.

本文编辑:张 瑞



(上接第148页)

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:121-124.

[6] 魏农农,王霞,苏敏. 药物溶出度试验方法研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(10):1119-1124.

[7] 陈贤春,吴清,王玉蓉. 关于溶出曲线比较和评价方法 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(5):662-664.

[8] 刘瑞江,张业旺,闻嵩炜. 正交实验设计和分析方法研究[J]. *实验技术及管理*, 2010, 27(9):52-55.

[9] 杜焰,冯怡,徐德生. 药物粉体压缩与结合特性研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(1):24-30.

[10] 张南,廖正根,乔军辉. 微晶纤维素性质研究及其片剂成型性考察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(3): 254-257.

[11] 滕再进,马荔,张文萍,等. 盐酸普拉克索片剂的处方设计及质量评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 33(11):1008-1011.

[12] 孙银银,董堃华,王铁闯,等. 马西替坦片剂的研制及质量评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(3): 400-405.

[13] 余静. 奈韦拉平片的制备及溶出度评价[J]. *中南药学*, 2016, 14(12):1331-1335.

[14] 张红丽,何寿林. 水解法提取木糖醇工艺条件的正交试验[J]. *武汉工程大学学报*, 2010, 32(9):23-25.

[15] 陈林莉,方继德,黎莉. 正交试验优选虎杖总黄酮的提取工艺[J]. *武汉工程大学学报*, 2015, 37(12): 6-9.

本文编辑:张 瑞