瑞博西尼重要中间体 2- 氯 -7- 环戊基 -*N*,*N*- 二甲基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -6- 甲酰胺的合成

张立光[1]，于　杰[2]，郝利娜[1]，顾浩腾[1]，程致文[1]
（1. 苏州卫生职业技术学院，江苏苏州 215009；2. 浙江普利制药有限公司，浙江杭州 310000）

摘要：以2,4-二氯-5-溴嘧啶（**2**）为起始原料，经取代反应得到5-溴-2-氯-4-（环戊胺基）嘧啶（**3**），**3**经Sonogashira偶联反应得到3-［2-氯-4-（环戊胺基）嘧啶-5-基］-2-丙炔-1-醇（**4**），**4**在四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液中关环得2-氯-7-环戊基-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-6-甲醇（**5**），**5**通过流体化学被2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物（TEMPO）/亚氯酸钠氧化得2-氯-7-环戊基-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-6-甲酸（**6**），**6**经酰胺化反应制得瑞博西尼重要中间体2-氯-7-环戊基-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-6-甲酰胺（**1**），总收率约51％（以**2**计），终产物HPLC纯度99.2％。方法中用DL-α-生育酚甲氧基聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS-750-M）水溶液作为反应溶剂，通过胶束化学提高了Sonogashira偶联反应收率，通过连续流化学规避氧化反应的安全隐患，操作简化。

关键词：瑞博西尼；中间体；胶束化学；连续流化学；2-氯-7-环戊基-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并［2,3-*d*］嘧啶-6-甲酰胺；合成
中图分类号：O626.41；O626.13　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）07-0973-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.007

Synthesis of Ribociclib Intermediate 2-Chloro-7-cyclopentyl-*N*,*N*-dimethyl-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine-6-carboxamide

ZHANG Liguang[1], YU Jie[2], HAO Lina[1], GU Haoteng[1], CHENG Zhiwen[1]
（*1. Suzhou Vocational Health College, Suzhou 215009; 2. Zhejiang Poly Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000*）

ABSTRACT: 5-Bromo-2-chloro-4-（cyclopentamino）pyrimidine（**3**） was prepared by substitution of 5-bromo-2,4-dichloropyrimidine（**2**）. Subsequently, **3** was used to synthesize 3-［2-chloro-4-（cyclopentylamino）pyrimidin-5-yl］prop-2-yn-1-ol（**4**） through Sonogashira coupling reaction. Next, **4** was subjected to cyclization in the presence of tetrabutylammonium fluoride to produce （2-chloro-7-cyclopentyl-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidin-6-yl）methanol（**5**）. The oxidation of **5** by 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl（TEMPO）/$NaClO_2$ in flow reactor yielded 2-chloro-7-cyclopentyl-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine-6-carboxylic acid（**6**）. At last, the key intermediate of ribociclib, 2-chloro-7-cyclopentyl-*N*,*N*-dimethyl-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine-6-carboxamide（**1**） was synthesized by acylation from compound **6** in 51％ of overall yield（based on **2**） and with 99.2％ of HPLC purity. In this paper, DL-α-tocopherol methoxypolyethylene glycol succinate （TPGS-750-M） aqueous solution was used as the reaction solvent to improve the yield of Sonogashira coupling reaction greatly by micellar chemistry. In addition, continuous flow chemistry was adopted to avoid the risks of oxidation reaction and simplify the operations.

Key Words: ribociclib; intermediate; micellar chemistry; flow chemistry; 2-chloro-7-cyclopentyl-*N*,*N*-dimethyl-7*H*-pyrrolo［2,3-*d*］pyrimidine-6-carboxamide; synthesis

乳腺癌是常见恶性肿瘤之一，发病率居女性恶性肿瘤之首且逐年上升[1]。瑞博西尼（ribociclib），化学名为 7- 环戊基 -*N*,*N*- 二甲基 -2-［［5-（哌嗪 -1- 基）吡啶 -2- 基］氨基］-7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -6- 甲酰胺[2]，是由瑞士诺华公司研发的口服周期蛋

收稿日期：2021-09-06
基金项目：苏州市科技局民生科技课题（SYSD2019081、SKJYD2021054）
作者简介：张立光（1980—），女，副教授，从事药物化学和药物制剂研究。
E-mail：ivy0714@126.com

白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）4/6双重抑制剂，可与芳香酶抑制剂联合用于治疗绝经后激素受体（hormone receptor，HR）阳性/人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor-2，HER2）阴性的晚期或转移性乳腺癌[3—6]。瑞博西尼于2017年3月被美国FDA批准上市，2019年销售额达到了4.8亿美元[7—8]。

2-氯-7-环戊基-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺（**1**）是瑞博西尼的重要中间体[9]，主要工艺路线见图1中路线①和路线②。路线①：以2,4-二氯-5-溴嘧啶（**2**）为起始原料，经取代反应、Sonogashira偶联反应、关环、氧化和酰化反应得到**1**[9]，总收率为21%，其中Sonogashira偶联收率较低（43%），氧化反应用到臭氧，产物**1**需用柱色谱纯化，不适用于工业化生产。路线②：以**2**为起始原料，将路线①中Sonogashira反应的丙炔二乙缩醛侧链换作丙炔醇，关环氧化，最后与二甲胺经酰胺化反应制得**1**[10]，总收率为17%，其中Sonogashira反应收率仍较低（47%），需用二氧化锰为氧化剂，还用到剧毒氰化钠，也不利于工艺放大。

本研究对路线②进行了改进。如图1中路线③所示，同样以**2**为起始原料，使用胶束化学，在DL-α-生育酚甲氧基聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS-750-M）和水的混合体系中进行Sonogashira反应，不仅绿色环保，而且收率提高至89%。氧化2-氯-7-环戊基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲醇（**5**）时，考察了不同氧化条件，如高锰酸钾、邻氯过氧苯甲酸、琼斯试剂等，最终以2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物（TEMPO）/亚氯酸钠氧化体系直接将醇氧化为酸[11]。由于氧化反应在工业放大中有一定危险性，本研究进一步开发了连续流合成工艺（图2），避免了生产的安全隐患。用2-氯-7-环戊基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酸（**6**）酰胺化制备**1**时，考察了不同缩合试剂，如羰基二咪唑、丙基磷酸酐（T_3P）、2-（7-氮杂苯并三唑）-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU）等，最终选用1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳二亚胺盐酸盐（EDCI）/三乙胺（TEA）/4-二甲胺基吡啶（DMAP），反应完全，后处理简便，**1**纯度可达99.2%。

改进后的工艺总收率从路线②的17%提高到51%，在生产成本、环境污染、安全生产和产品质量等方面都更具优势，有利于工业化生产。

实验部分

5-溴-2-氯-4-（环戊胺基）嘧啶（3）

氮气保护下，向装有干燥管的500 ml三颈瓶中加入乙酸乙酯（200 ml），搅拌下加入**2**（百灵威化学试剂有限公司，22.8 g，100 mmol）和环戊胺（10.2 g，120 mmol），再缓慢滴加三乙胺（20.2 g，200 mmol），升温至40 ℃搅拌反应6 h。冷却至室温，加入水（200 ml），有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除乙酸乙酯，剩余物用正庚烷结晶，得白色固体**3**（24.4 g，88%），mp 95～96 ℃（文献[10]：收率88%，mp 95～96 ℃）。纯度99.2%［HPLC归一化法：色谱柱 Intersil ODS-3柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈：磷酸缓冲液［称取磷酸二氢钾（6.8 g），加水（900 ml），用稀磷酸调至pH 3.0，加水稀释至1 000 ml］，梯度洗脱（0—1 min，A 95%，1—10 min，A 5%）；流速0.5 ml/min；检测波长 254 nm；柱温25 ℃］。^{1}H NMR（400 MHz,DMSO-d_6）δ: 9.08（s, 1H），7.37（s,1H），5.75～5.80（m, 1H），1.61～2.34（m, 8H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 276.02［M+H］$^+$。

3-［2-氯-4-（环戊胺基）嘧啶-5-基］-2-丙炔-1-醇（4）

氮气保护下，向250 ml三颈瓶中加入水（100 ml），加热至70 ℃，通入氮气鼓泡5 h，降温至40 ℃，加入TPGS-750-M（百灵威化学试剂有限公司，2 g），搅拌至澄清。将**3**（20 g，72 mmol）加入到所得胶束溶液中，再依次加入四氢呋喃（20 ml）、丙炔醇（5.3 g，95 mmol）、三乙胺（14.6 g，144 mmol）和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（0.25 g，0.36 mmol）。氮气置换后，在40 ℃反应2 h，冷却至室温，加入乙酸乙酯（100 ml），反应液中加入微晶纤维素（5 g）后过滤，滤液分层，有机相用饱和氯化钠溶液（50 ml）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减

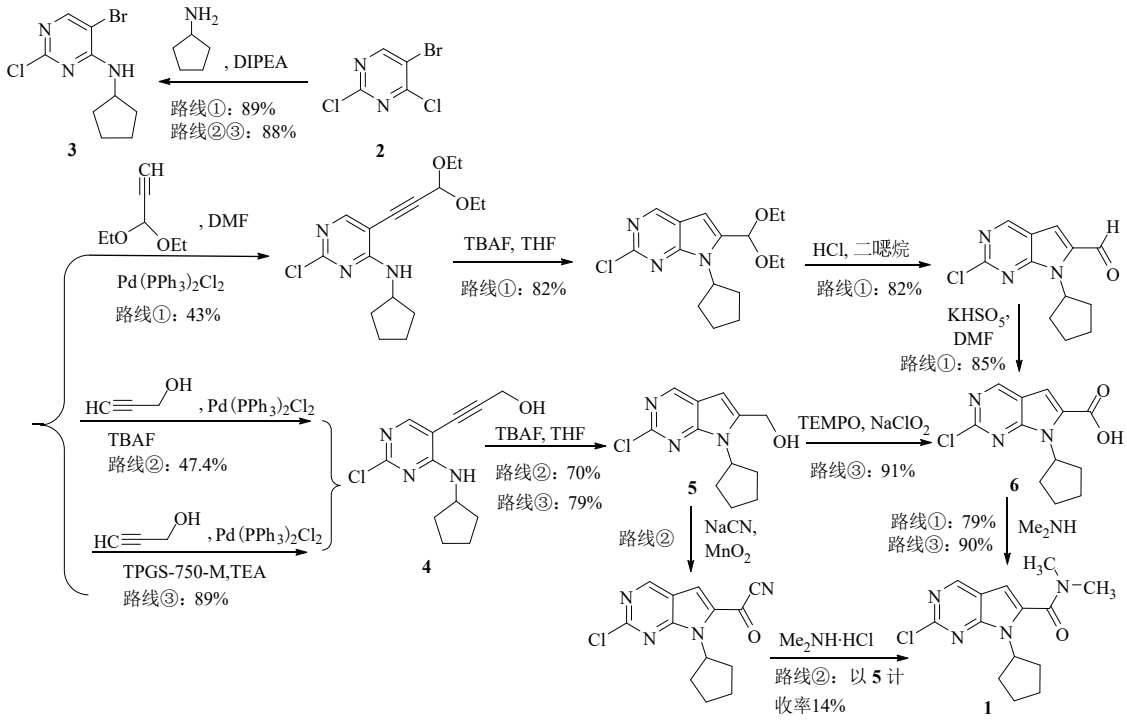


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1**

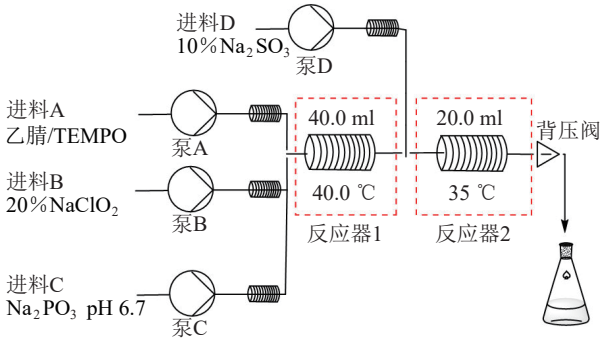


图 2　流体化学流程图

Fig.2　Schematic Diagram of Flow Chemical Synthesis

压蒸除乙酸乙酯，得白色黏稠物 **4**（16.1 g，89%），不经纯化直接投入下步反应。

2- 氯 -7- 环戊基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -6- 甲醇（5）

氮气保护下，向 250 ml 三颈瓶中依次加入四氢呋喃（100 ml）、**4**（13.1 g，52 mmol）、1 mol/L 四丁基氟化铵（TBAF）的四氢呋喃溶液（111 ml），加热至 60 ℃反应 5 h。冷却至室温，减压蒸除溶剂，剩余物中加入异丙醇（15 ml），所得褐色澄清溶液中缓慢滴加水（150 ml），析出固体，滴毕继续搅拌 1 h，过滤，滤饼用冰水洗涤，50 ℃减压干燥 12 h，得白色固体 **5**（10.4 g，79 %），mp 175 ～ 176 ℃（文献[10]：收率 70 %，mp 174 ～ 176 ℃）。纯度 98.8%（HPLC 归一化法，条件同 **3**）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 6.57（s, 1H）, 5.51 ～ 5.54（t, *J*=8.0 Hz, 1H）, 4.84 ～ 4.93（m, 1H）, 4.69（d, *J*=8.0 Hz, 2H）, 2.24 ～ 2.33（m, 2H）, 1.94 ～ 2.08（m, 4H）, 1.61 ～ 1.72（m, 2H）；ESI-MS（*m/z*）: 252.12［M+H］$^+$。

2- 氯 -7- 环戊基 -7*H*- 吡咯并［2,3-*d*］嘧啶 -6- 甲酸（6）

本步操作由流体化学合成，采用 SyrDos™ 高精度注射泵（德国 HiTec Zang 公司），PFA 1/16 微反应器（美国 Bola 公司），流程见图 2。

进料 A：将 **5**（10 g，40 mmol）和 TEMPO（0.3 g，2 mmol）溶于乙腈（150 ml）中。进料 B：20%亚氯酸钠溶液（89.8 g，199 mmol）。进料 C：pH 6.7 磷酸钠缓冲液（50 ml）[取磷酸二氢钠（1.74 g）、磷酸

氢二钠 (2.7 g) 与氯化钠 (1.7 g) 加水溶解并稀释至 400 ml]。进料 D：10%亚硫酸钠水溶液 (100 ml)。

将泵 A 速度设定为 1 034 μl/min，泵 B 速度设置为 621 μl/min，泵 C 速度设置为 345 μl/min，反应器 1 的温度设置为 40 ℃。在反应器 1 中的反应时间为 20 min。将泵 D 的速度设置为 1 000 μl/min，在反应器 2 中的淬灭时间为 6.7 min。

反应液收集完全后，分层，有机相于 40 ℃减压浓缩至原有体积的 1/5，冷却至室温，缓慢滴加正庚烷 (100 ml)，析出固体，再冷却至 0 ℃，过滤，滤饼于 50 ℃减压干燥 8 h，得白色固体 **6**(9.6 g，91%)，纯度 99.8%（HPLC 归一化法，条件同 **3**)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.08(s, 1H), 7.37(s,1H), 5.75 ～ 5.80(m, 1H), 2.26 ～ 2.34(m, 2H), 1.97 ～ 2.07(m, 4H), 1.61 ～ 1.71(m, 2H)；ESI-MS(*m*/*z*): 266.10[M+H]$^+$。

2- 氯 -7- 环戊基 -*N*,*N*- 二甲基 -7*H*- 吡咯并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 甲酰胺 (1)

氮气保护下，向 250 ml 三颈瓶中依次加入 2- 甲基四氢呋喃 (100 ml)、**6**(9 g，34 mmol)、EDCI(7.1 g，37 mmol)、DMAP(0.2 g，1.7 mmol)、二甲胺盐酸盐 (3.3 g，41 mmol) 和 TEA(10.3 g，102 mmol)，室温搅拌反应 2 h。加入水 (100 ml)，分层，有机相用饱和氯化钠溶液 (100 ml) 洗涤，减压蒸除溶剂，剩余物用甲醇重结晶，得白色固体 **1**(8.9 g，90%)，mp 104 ～ 105 ℃（文献：以 **5** 计收率 14%[10]，mp 103 ～ 105 ℃[12])。纯度 99.2%（HPLC 归一化法，条件同 **3**)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.98(s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.77 ～ 4.85(m, 1H), 3.04(t, *J*=8.0 Hz, 6H), 2.19 ～ 2.28(m, 2H), 1.89 ～ 2.07(m, 4H), 1.60 ～ 1.71(m, 2H)；ESI-MS(*m*/*z*): 293.15[M+H]$^+$。

致谢：苏州卫生职业技术学院院级课题 (szwzy202101) 给予资助。

参考文献：

[1] 翁智兵, 田　苗. 新型抗乳腺癌药瑞博西尼的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(6): 96-603.

[2] 陈本川. 治疗晚期乳腺癌新药——瑞博西尼(ribociclib)[J]. 医药导报, 2017, **36**(8): 945-951.

[3] 安鸿志, 林晓贞, 房佰俊. 酪氨酸激酶抑制剂初始治疗慢性粒细胞白血病的研究进展[J]. 中国药房, 2011, **22**(33): 3148-3151.

[4] 洪艺君, 唐凤翔. 新型抗乳腺癌药瑞博西尼的合成进展[J]. 海峡药学, 2019, **31**(4): 51-55.

[5] 张　明, 李　莉, 陈东生, 等. Ribociclib中间体的合成新方法[J]. 安徽化工, 2018, **44**(5): 54-56.

[6] 梁桂开. 二甲双胍抑制巨噬细胞M2型极化及协同CDK4/6抑制剂抗肿瘤转移作用研究[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2018.

[7] 邓玉晓, 刘葵葵, 孙晋瑞, 等. CDK4/6抑制剂ribociclib的全球专利布局分析[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(3): 268-273.

[8] 史兴鹏, 全彦妮, 王宜轩, 等. 瑞博西尼的微波辅助合成新工艺[J]. 中国药物化学杂志, 2019, **29**(4): 279-283.

[9] BESONG G, BRAIN C T, BROOKS C A, *et al*. Pyrrolopyrimidine compounds as CDK inhibitors: WO, 2010020675 [P]. 2010-02-25.

[10] CALIENNI J V, CHEN G P, GONG B, *et al*. Salt(s) of 7-cyclopentyl-2-(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide and processes of making thereof: US, 20120115878 [P]. 2012-05-10.

[11] PEREZ M M, RACKELMANN N, BLALY L, *et al*. Insulin conjugates: US, 20200181223 [P]. 2020-06-11.

[12] 赵圣印, 王文康, 祝家楠, 等. 一种抗肿瘤药物瑞博西尼中间体的合成方法: 中国, 110372706 [P]. 2019-10-25.