研究论文

Alpelisib的合成工艺改进

郑雪梅[1]，王廷良[1]，张　敏[1]，王丽丽[2]，张吉泉[1,2]*

（1. 贵州医科大学药学院，贵州贵阳 550025；2. 贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心，贵州贵阳 550025）

摘要：文章对小分子抗肿瘤药物 alpelisib（BYL719，**1**）的合成方法进行了改进。以 2,4- 二溴吡啶为原料，依次经亲核取代、硅醚化保护和脱保护、甲磺酰化及取代等 5 步反应引入三氟甲基得到关键中间体 4- 溴 -2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）- 吡啶（**8**）。中间体 **8** 与［2-［（叔丁氧羰基）氨基］-4- 甲基噻唑 -5- 基］硼酸在钯催化下，经 Suzuki 偶联反应得［4- 甲基 -5-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶 -4- 基］噻唑 -2- 基］氨基甲酸叔丁酯，再进行脱 Boc 保护及缩合等反应得到目标化合物 **1**，总收率约 15.9%。

关键词：抗肿瘤药；alpelisib（BYL719）；磷脂酰肌醇 3 激酶 α 抑制剂；合成

中图分类号：R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）05-0734-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.012

Improved Synthetic Process of Alpelisib

ZHENG Xuemei[1], WANG Tingliang[1], ZHANG Min[1], WANG Lili[2], ZHANG Jiquan[1,2]*

(*1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025; 2. Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Synthetic Drug Development and Utilization, Guiyang 550025*)

ABSTRACT: In this study, the synthetic method of the small molecule antineoplastics alpelisib (BYL719, **1**) was improved. Using 2,4-dibromopyridine as the starting material, the key intermediate 4-bromo-2-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl) pyridine (**8**) was obtained via 5 steps, including nucleophilic substitution, silylation protection, deprotection, methanesulfonylation and substitution. Intermediate **8** condensed with [2-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino]-4-methylthiazol-5-yl] boronic acid under the Pd-catalyzed Suzuki coupling reaction to give [4-methyl-5-[2-(1,1,1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl) pyridin-4-yl]-*tert*-butyl thiazol-2-yl] carbamate. Followed by removing the Boc protection group and condensation, the target compound **1** was obtained in a 15.9% total yield.

Key Words: antineoplastics; alpelisib (BYL719); phosphatidylinositol 3-kinase α inhibitor; synthesis

Alpelisib（BYL-719，**1**），化学名为（*S*）-*N*'-［4- 甲基 -5-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶 -4- 基］噻唑 -2- 基］吡咯烷 -1,2- 二甲酰胺，由瑞士诺华公司研发，是一种可口服的磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）α 亚型选择性抑制剂（IC_{50}=5 nmol/L）[1]。2019 年 5 月获得美国 FDA 批准，与氟维司群联合用于治疗携带 *PIK3CA* 突变的晚期乳腺癌[2—3]。

1 的合成路线主要有以下 3 条。

方法一：以 3,3,3- 三氟 -2,2- 二甲基丙酸（**2**）为原料，经卤代、缩合、环合、氨化及溴代等反应制得关键中间体 4- 溴 -2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶（**8**），**8** 与［*N*-（4- 甲基噻唑 -2- 基）］乙酰胺（**9**）在 10% 乙酸钯、三丁基膦四氟硼酸盐及碳

收稿日期：2022-10-14

基金项目：国家自然科学基金项目（22267003）、贵州省自然科学基金重点项目（黔科合基础［2020］1Z073）、黔科合基础［2023］一般305、贵州医科大学优秀青年人才计划［（2022）102］

作者简介：郑雪梅（1997—），女，硕士研究生，专业方向：抗肿瘤药物分子设计与合成。

通信作者：张吉泉（1983—），男，教授，从事靶向抗肿瘤药物研究。E-mail：zjqgmc@163.com

酸铯条件下，在 DMF 中发生 Suzuki 偶联反应得到 **10**，**10** 再经水解、与 L- 脯氨酰胺缩合得到 **1**，总收率约 5%（图 1）[2]。方法中原料 **2** 价格昂贵，易挥发且味道恶臭；还需用到过渡金属钯催化剂，且用量较大（10%），成本较高。

方法二：以 2,4- 二甲基吡啶（**12**）为原料，经取代、水解及三氟甲酰化取代等步骤得到中间体 4- 甲基 -2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶（**15**），**15** 与 *N*- 甲氧基 -*N*- 甲基乙酰胺（**16**）缩合得到 1-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶 -4- 基］- 乙 -2- 酮（**17**）。**17** 和硫脲缩合闭环得 **18**，再经碱化并与氯甲酸苯酯缩合得 **20**，最后与 L- 脯氨酰胺缩合得到 **1**[4]，总收率约 4%（图 2）。此路线反应条件较苛刻且总收率较低。制备 **15** 时用到的 SF_4

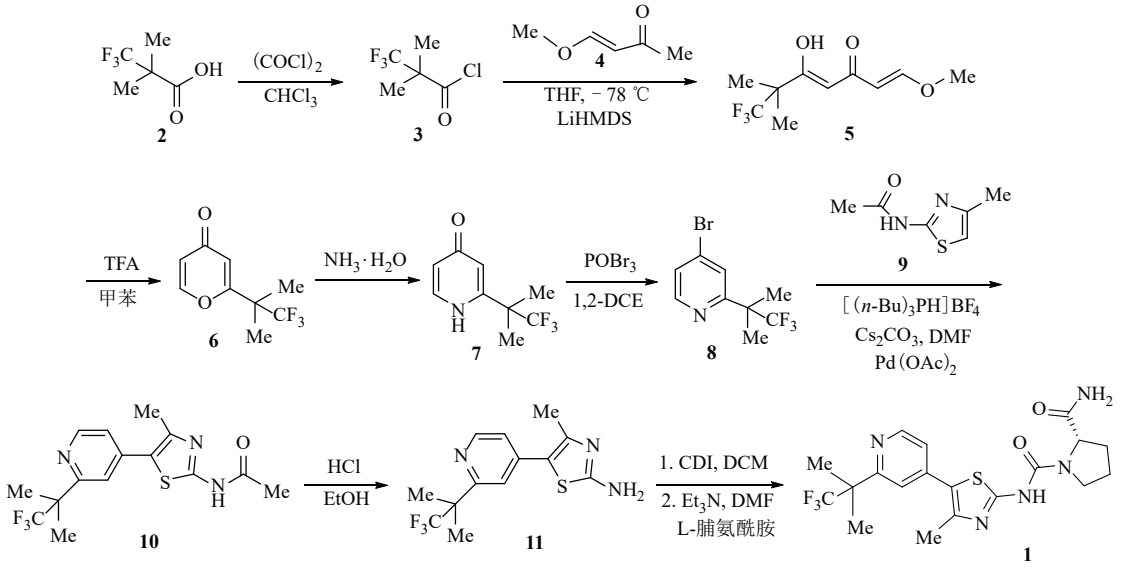


图 1　1 的合成路线一

Fig.1　The First Synthetic Route of **1**

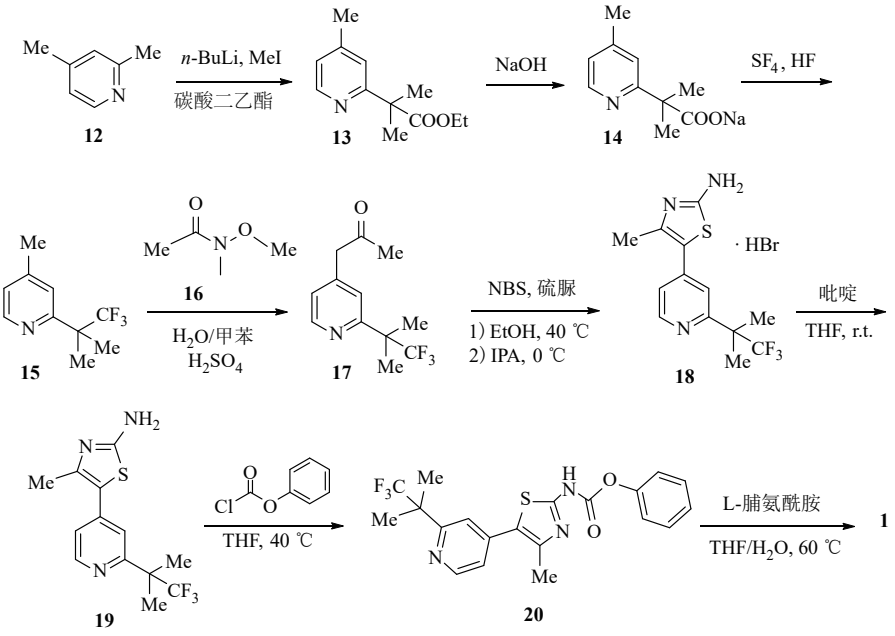


图 2　1 的合成路线二

Fig.2　The Second Synthetic Route of **1**

水解易生成有毒的亚硫酰氟；制备 **17** 需用到剧毒试剂氯甲酸苯酯，不适于放大生产。

方法三：以 L- 脯氨酸甲酯（**21**）为原料，与 *N*,*N*'- 羰基二咪唑（CDI）缩合生成羰基咪唑中间体 **22**，**22** 和 5- 溴 -4- 甲基噻唑 -2- 胺（**23**）缩合生成 **24**。另以 **8** 为原料制得硼酸物 **25**。用 **24** 和 **25** 在 10% $PdCl_2$(dppf) 催化下发生 Suzuki 偶联反应得到 **26**，**26** 在封管或高压釜中发生氨解反应得到 **1**，总收率为 2.5%（图 3）[5]。该路线同样用到大量过渡金属催化剂，原料较昂贵且需采用敏感试剂。

本研究参考上述路线，优化反应步骤和条件，以图 4 路线制得 **1**：以 2,4- 二溴吡啶（**27**）为原料，

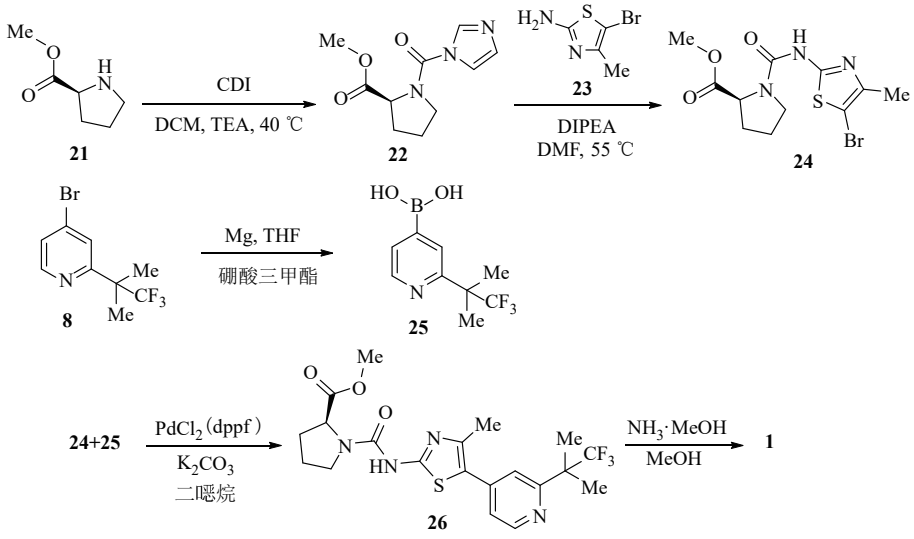


图 3　1 的合成路线三

Fig.3　The Third Synthetic Route of **1**

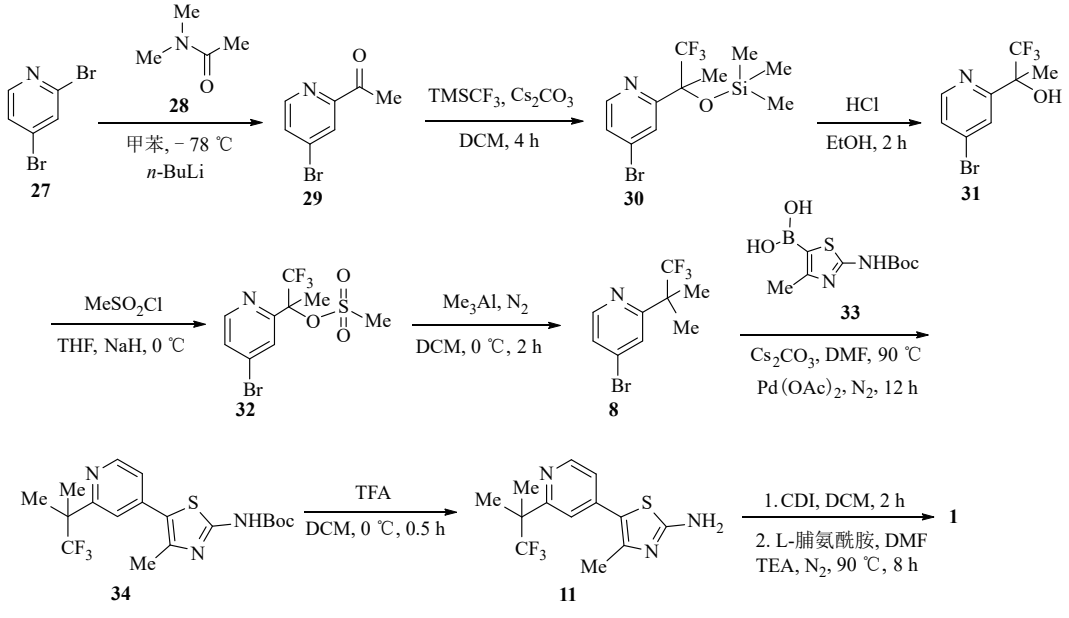


图 4　1 的合成路线四

Fig.4　The Fourth Synthetic Route of **1**

经亲核取代、硅醚化保护、脱保护、甲磺酰化及取代等 5 步反应引入三氟甲基得到关键中间体 **8**。**8** 和［2-［（叔丁氧羰基）氨基］-4- 甲基噻唑 -5- 基］-硼酸（**33**）在乙酸钯催化下，经 Suzuki 偶联得［4-甲基 -5-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶 -4- 基］噻唑 -2- 基］氨基甲酸叔丁酯（**34**），脱 Boc 后与 CDI 缩合，最后再与 L- 脯氨酰胺缩合得到 **1**。

本工艺与文献方法相比具有以下优势。①原料易得且价格较便宜，适于放大合成。②关键中间体 **8** 的制备主要采用简单的取代反应和甲基化反应，操作简便且产率较高，其中使用到的试剂毒性较小，便于合成。③制备关键体 **34** 时，乙酸钯的用量（物质的量比）由 10%降低至 5%，且无需膦配体辅助，成本降低，反应收率由 80.5%提高至 85.7%。④合成 **1** 时，采用廉价、低毒的羰基化试剂 CDI 代替剧毒试剂氯甲酸苯酯，反应条件温和，后处理操作简便，总收率为 15.9%。

实验部分

1-（4- 溴吡啶 -2- 基）乙酮（29）[6]

将 **27**（500 g，2.12 mol）加至甲苯（4 L）中，搅拌溶解后冷却至 －78 ℃，缓慢滴加正丁基锂。滴毕于 －40 ℃反应 40 min，再次缓慢滴加 *N*,*N*'- 二甲基乙酰胺（DMA），氮气保护下缓慢升至室温反应 4 h。加入饱和氯化铵溶液（2 L），用乙酸乙酯和水萃取，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩，得油状液体 **29**（300 g，70%），直接用于下步反应。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.73（d, *J*=1.6 Hz, 1H），7.97（dd, *J*=8.4、2.2 Hz, 1H），7.93（dd, *J*=8.3、0.5 Hz, 1H），2.70（s, 3H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 199.971 1［M+H］$^+$。

4- 溴 -2-［1,1,1- 三氟 -2-（三甲基硅氧基）丙基 -2- 基］吡啶（30）[7]

将 **29**（300 g，1.5 mol）加至二氯甲烷（DCM）中，搅拌下加入碳酸铯（97.5 g，0.3 mol）和（三氟甲基）三甲基硅烷（$TMSCF_3$，774 mL，5.25 mol），氮气保护下室温反应 4 h。减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 200 ∶ 1）的混合溶液］分离、纯化，得棕色油状液体 **30**（489 g，95%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.63 ～ 8.65（m, 1H），7.85（dd, *J*=8.5、2.4 Hz, 1H），7.65（d, *J*=8.5 Hz, 1H），1.87（s, 3H），0.15（s, 9H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 342.013 7［M+H］$^+$。

2-（4- 溴吡啶 -2- 基）-1,1,1- 三氟丙烷 -2- 醇（31）[8]

将 **30**（300 g，0.9 mol）加至乙醇（1 L）中，搅拌下加入 2 mol/L 盐酸（500 mL），缓慢加热至 80 ℃反应 2 h。减压浓缩，剩余物中加入 30%氢氧化钠溶液调至 pH 6 ～ 7，加入乙酸乙酯（1 L），分液，有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余棕黄色油状液体 **31**（231 g，95%）直接用于下步反应。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.67（d, *J*=1.8 Hz, 1H），7.94（dd, *J*=8.5、2.2 Hz, 1H），7.43（d, *J*=8.4 Hz, 1H），5.84（s, 1H），1.73（d, *J*=9.8 Hz, 3H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 269.974 1［M+H］$^+$。

甲磺酸 2-（4- 溴吡啶 -2- 基）-1,1,1- 三氟丙烷 -2- 基酯（32）[8]

将 **31**（200 g，0.72 mol）加至重蒸四氢呋喃（200 mL）中，冷却至 0 ℃，搅拌下分批加入 60% NaH（35.2 g，1.44 mol），加毕反应 30 min，再加入甲磺酰氯（55.6 mL，0.72 mol），加毕加热至 40 ℃反应 4 h，溶液由澄清变浑浊。向反应液中缓慢滴加碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯（500 mL）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（200 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得棕黄色油状液体 **32**（212 g，85%），直接用于下步反应。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.68 ～ 8.70（m, 1H），7.92（dd, *J*=8.5、2.3 Hz, 1H），7.62（d, *J*=8.5 Hz, 1H），3.21（s, 3H），2.30（d, *J*=1.0 Hz, 3H）；HRMS-ESI（*m*/*z*）: 347.951 7［M+H］$^+$。

4- 溴 -2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）吡啶（8）[8]

将 **32**（150 g，0.42 mol）加至 DCM（500 mL）中，冷却至 0 ℃，氮气保护下缓慢加入三甲基铝（75 mL，0.84 mol），加毕反应 2 h，溶液由黄色变成红色。向反应液中缓慢滴加碳酸氢钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯（500 mL）萃取，有机相用饱和氯化钠溶

液（200 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得黄色油状液体 **8**（69 g，60%），直接用于下步反应。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.58 ～ 8.60（m, 1H）, 7.73（dd, *J*=8.6、2.5 Hz, 1H）, 7.33（d, *J*=8.6 Hz, 1H）, 1.52（d, *J*=0.5 Hz, 6H）；HRMS-ESI（*m/z*）: 267.994 9［M+H］$^+$。

［4- 甲基 -5-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）-吡啶 -4- 基］噻唑 -2- 基］氨基甲酸叔丁酯（34）[9]

将 **8**（60 g，0.21mol）和 **33**（自制，57 g，0.21 mol）加至 DMF（400 mL）中，搅拌下加入碳酸铯（145.8 g，0.45 mol）和乙酸钯（2.49 g，0.011 mol），氩气保护下缓慢升至 90 ℃反应 12 h。反应毕，用乙酸乙酯（200 mL）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（50 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1）的混合溶液］分离，得黄白色黏稠液体 **34**（72 g，85.7%）。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.71（d, *J*=2.0 Hz, 1H）, 7.72（dd, *J*=8.3、2.4 Hz, 1H）, 7.54（d, *J*=8.3 Hz, 1H）, 2.44（s, 3H）, 1.65（s, 6H）, 1.56（s, 9H）；HRMS-ESI（*m/z*）: 402.1463［M+H］$^+$。

4- 甲基 -5-［2-（1,1,1- 三氟 -2- 甲基丙烷 -2- 基）-吡啶 -4- 基］噻唑 -2- 胺（11）[2]

将 **34**（50 g，0.125 mol）加至 DCM（200 mL）中，冷却至 0 ℃，缓慢加入三氟乙酸（115 mL，1.5 mol），保温反应 0.5 h，反应毕缓慢滴加碳酸氢钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（30 mL×2）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，得无色油状液体 **11**（34 g，90%），直接用于下步反应。^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 8.64（d, *J*=2.2 Hz, 1H）, 7.65（dd, *J*=8.3、2.4 Hz, 1H）, 7.51（d, *J*=8.3 Hz, 1H）, 5.18（s, 2H）, 2.33（s, 3H）, 1.63（s, 6H）；HRMS-ESI（*m/z*）: 302.093 9［M+H］$^+$。

Alpelisib（BYL-719，**1**）[10]

将 **11**（20 g，0.064 mol）加至 DCM（45 mL）中，搅拌下加入 CDI（10.8 g，0.064 mol），加热至 40 ℃反应 2 h，减压浓缩，剩余物加至 DMF（40 mL）中，搅拌下加入三乙胺（26.8 mL，0.192 mol）和 L- 脯氨酰胺（9.6 g，0.083 mol），在氩气保护下于 90 ℃反应 8 h，用乙酸乙酯（100 mL）萃取，有机相用饱和氯化钠溶液（20 mL×3）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物用 DCM 重结晶，抽滤后干燥，得白色固体 **1**（18 g，64%）。纯度 99%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 85 ∶ 15）的混合溶液；柱温 30 ℃；流速 0.5 mL/min；检测波长 254 nm］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.83（s, 1H）, 8.68（s, 1H）, 7.88（dd, *J*=7.8、2.4 Hz, 1H）, 7.68 ～ 7.56（m, 1H）, 7.37（s, 1H）, 6.94（s, 1H）, 4.27（s, 1H）, 3.52（d, *J*=6.1 Hz, 2H）, 2.35（s, 3H）, 2.08（s, 1H）, 1.87 ～ 1.75（m, 4H）, 1.61（s, 6H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 174.3, 158.6, 156.4, 154.9, 147.7, 144.0, 136.4, 130.1, 128.4, 127.3, 122.6, 118.9, 60.3, 46.8, 46.6, 46.3, 21.8, 16.5；HRMS-ESI（*m/z*）: 442.152 0［M+H］$^+$。

参考文献：

[1] SHAW R J, CANTLEY L C. Ras, PI_3K and mTOR signalling controls tumour cell growth［J］. *Nature*, 2006, **441**(7092): 424-430.

[2] FURET P, GUAGNANO V, FAIRHURST R A, *et al*. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, **23**(13): 3741-3748.

[3] FRITSCH C, HUANG A, CHATENAY-RIVAUDAY C, *et al*. Characterization of the novel and specific PI3Kα inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinicaltrials［J］. *Mol Cancer Ther*, 2014, **13**(5): 1117-1129.

[4] BERNHARD E, SYLVIE G I, KARL K F. Synthesis of 2-carboxamide cycloamino urea derivatives: WO, 2012117071A1［P］. 2012-09-07.

[5] 池王胄, 李勇刚, 殷保胜. 一种阿培利司的制备方法: 中国, 113045564A［P］. 2021-06-29.

[6] HIRONOBU T, OZAWA H, TAKAHIRO S, *et al*. Efficient ruthenium sensitizer with a terpyridine ligand having a hexylthiophene unit for dye-sensitized solar cells: effects of the substituent position on the solar cell performance［J］. *Eur J Inorg Chem*, 2014, **2014**: 4734-4739.

（下转第759页）

drugs［J］. *Pharm Res*, 1996, **13**(7): 963-977.

［6］ MIZUMA T, SAKAI N, AWAZU S. Na^+-dependent transport of aminopeptidase-resistant sugar-coupled tripeptides in rat intestine［J］. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **203**(3): 1412-1416.

［7］ ZHAO Y, CAI L, SUI Q , *et al*. Facile synthesis of acacetin and its derivatives［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, **26**(15): 3577-3580.

［8］ XU Z, DIBELLO M, WANG Z C, *et al*. Stereocontrolled synthesis of the fully glycosylated monomeric unit of lomaiviticin A［J］. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(35): 16199-16205.

［9］ 林佳丽, 刘杨洁, 韩富亮. 转运葡萄糖苷类化合物的Caco-2细胞模型建立[J]. 食品科学技术学报, 2021, **39**(4): 95-103.

［10］ WALGREN R A, KARNAKY K J Jr, LINDENMAYER G E, *et al*. Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'-beta-glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein-2［J］. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **294**(3): 830-836.

［11］ YANG Q, XING M C, WANG K, *et al*. Application of fucoidan in Caco-2 model establishment［J］. *Pharmaceuticals*(Basel), 2022, **15**(4): 418.

［12］ MA Y, CHEN X J, DIAO T W, *et al*. The effect of ferulic acid-grafted chitosan(FA-g-CS) on the transmembrane transport of anthocyanins by SGLT1 and GLUT2［J］. *Foods*, 2020, **11**(20): 3299.

(上接第738页)

［7］ REW Y, DEGRAFFENREID M, HE X, *et al*. Discovery and optimization of benzenesulfonanilide derivatives as a novel class of 11β-HSD1 inhibitors［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(11): 3786-3790.

［8］ GERSPACHER M, FAIRHURST RA, MAH R, *et al*. Discovery of a novel tricyclic 4*H*-thiazolo[5',4':4,5]-pyrano[2,3-*c*]pyridine-2-amino scaffold and its application in a $PI_3K\alpha$ inhibitor with high PI_3K isoform selectivity and potent cellular activity［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(17): 3582-3584.

［9］ 许学农. 阿哌尼西的制备方法: 中国, 111732583A［P］. 2020-10-02.

［10］ GIORDANO C, THOMAS H S, JOSEPH L. A pharmaceutical combination comprising the PI_3K inhibitor alpelisib and the CDK4/6 inhibitor ribociclib, and the use thereof in the treatment/prevention of cancer: WO, 2017037575A1［P］. 2017-09-03.