

Graphical Synthetic Routes of Abemaciclib

Hao Zhang¹, Fengquan Chen², Jian Zhang^{1*}

¹Department of Medical Chemistry, School of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan Shandong
Email: *zhangjian@wfmce.edu.cn

Received: Nov. 10th, 2016; accepted: Nov. 25th, 2016; published: Nov. 28th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Abemaciclib (Bemaciclib, LY-2835219), whose chemical name is N-[5-[(4-ethyl-1-piperazinyl)methyl]-2-pyridinyl]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-2-pyrimidinamine, is a significant inhibitor of the cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 researched by Lilly, showing single-agent activity in metastatic breast cancer. Abemaciclib was granted “Break-through therapy designation” by the FDA in October 2015. In this paper, we summarized the synthesis of Abemaciclib and key intermediate.

Keywords

Abemaciclib, Synthesis, CDK4/6

Abemaciclib合成路线图解

张浩¹, 陈奉泉², 张剑^{1*}

¹潍坊医学院药学院医用化学教研室, 山东 潍坊

²山东大学药学院药物化学教研室, 山东 济南

Email: *zhangjian@wfmce.edu.cn

收稿日期: 2016年11月10日; 录用日期: 2016年11月25日; 发布日期: 2016年11月28日

*通讯作者。

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

<http://dx.doi.org/10.12677/hjmce.2016.44005>

摘要

Abemaciclib (Bemaciclib, LY-2835219)化学名称为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-噻啉胺，是礼来公司研发的细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6抑制剂。其单一用药对转移性乳腺癌有显著疗效，于2015年10月被美国FDA授予“突破性疗法”认证。本文综述了Abemaciclib及关键中间体的合成。

关键词

Abemaciclib, 合成, CDK4/6

1. 引言

Abemaciclib (Bemaciclib, LY-2835219, **1**)分子式: $C_{27}H_{32}F_2N_8$, CAS 登记号: 1231929-97-7。该药作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂对转移性乳腺癌的治疗获得了 FDA “突破性疗法”认证[1][2]。目前正处于转移性乳腺癌和非小细胞肺癌的III期临床试验阶段[3]。Abemaciclib 抑制 CDK 4/cyclin D1 和 CDK 6/cyclin D1 的 IC50 值分别是 2.0 nM 和 9.9 nM [4]，在转移性乳腺癌的临床试验中，与其他处于临床试验阶段的 CDK4/6 抑制剂相比，其在限定剂量范围内的毒副作用是腹泻，而不是骨髓毒性[5]。本文综述了 Abemaciclib (**1**)及关键中间体 **7**(5-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-胺)、**15**(6-(3-N,N-二甲基氨基-2-氟-2-丙烯酮-1-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑)、**25**(6-(2-氯-5-氟-噻啉-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并咪唑)的合成(图 1)。

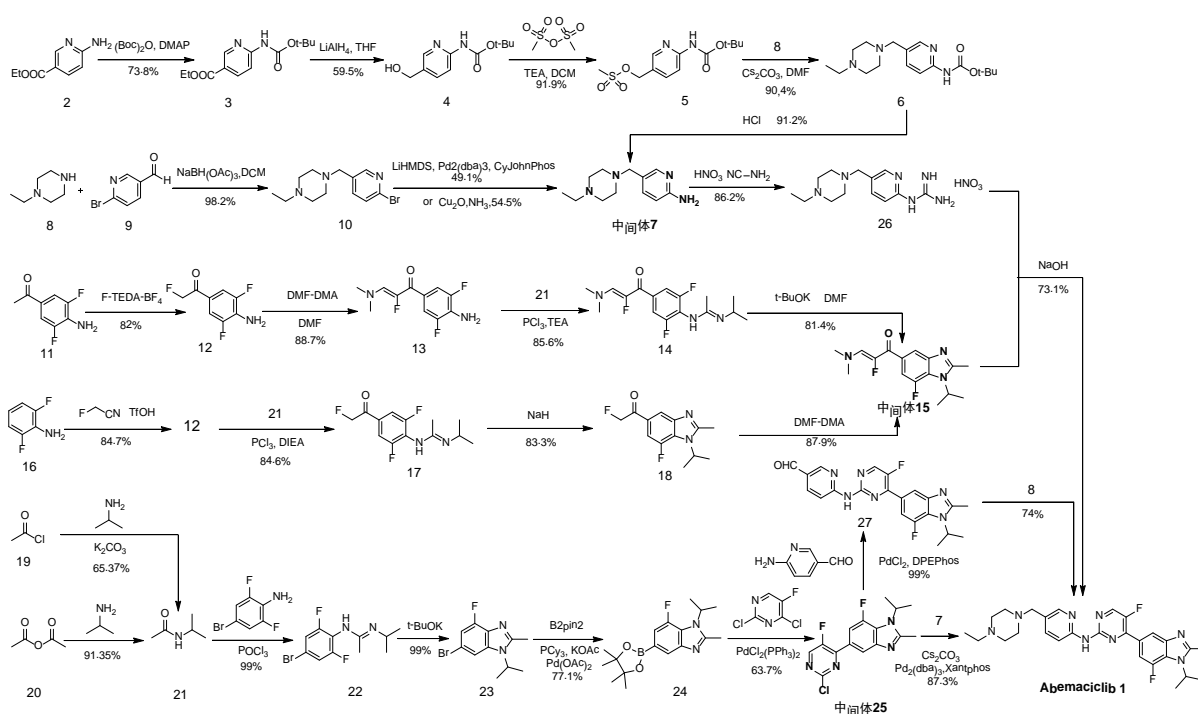


Figure 1. Graphical Synthetic Routes of Abemaciclib (**1**)

图 1. Abemaciclib (**1**)的合成路线图解

2. 中间体 7 的合成

1) 以 6-氨基烟酸乙酯(**2**)为起始原料,以乙腈为溶剂,经 4-二甲氨基吡啶(DMAP)催化 Boc 酸酐保护氨基得 **3**。氢化铝锂将 **3** 还原为 **4**。在三乙胺(TEA)存在的条件下,**4** 与甲基磺酸酐反应生成化合物 **5**。在碳酸铯存在的条件下,以 DMF 为溶剂,**5** 与 1-乙基哌嗪(**8**)反应得化合物 **6**。**6** 在二氧六环和盐酸的环境中脱去 Boc 保护基,得到中间体 **7** [6]。该法明显的缺点是步骤长、耗时长,并且在用氢化铝锂还原酯基时,需要氮气保护,操作繁琐,不适合进行工业化大生产。

2) 以 1-乙基哌嗪(**8**)为起始原料,在三乙酰氧基硼氢化钠的存在下与 6-溴-3-吡啶甲醛(**9**)反应得到 **10**。**10** 在以甲醇为溶剂、氧化亚铜存在的条件下,以液氨为氮源,得到中间体 **7**。或者以六甲基二硅基氨基锂(LiHMDS)为氮源,在 2-(二环己基膦基)联苯(CyJohnPhos)、三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd2(dba)3)的作用下,**10** 转化成中间体 **7** [7] [8] [9]。该法与 1)所示方法相比,明显的优点是步骤短,只需两步即可得到中间体 **7**,可大大缩短生产时间,利于工业化大生产。

3. 中间体 15 的合成[10]

1) 4-氨基-3,5-二氟苯乙酮(**11**)为起始原料,与氟化剂 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(F-TEDA-BF4)反应生成化合物 **12**。**12** 中的活泼亚甲基同 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)反应,得到 **13**。**13** 与 N-异丙基乙酰胺(**21**)在 TEA、三氯化磷存在时发生脘化反应,生成化合物 **14**。**14** 在叔丁醇钾的碱性环境中自身环合,生成中间体 **15**。

2) 2,6-二氟苯胺(**16**)为起始原料,在氟乙腈/二氯甲烷的环境中,与三氟甲磺酸(TfOH)反应,得到化合物 **12**。在三氯化磷、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)存在的环境中,**12** 与 N-异丙基乙酰胺(**21**)发生脘化反应得化合物 **17**。**17** 在氢化钠的碱性环境中自身环合,生成化合物 **18**。**18** 同 DMF-DMA 反应得中间体 **15**。

在上述两条生产路线中,就造价而言,2)所示方法的起始原料 **16** 易得且价格便宜,比较适合工业化生产。

4. 中间体 25 的合成

查阅相关文献发现:中间体 **25** 的合成仅在起始原料的选择上不同,其他几步均采用相同的合成策略。

以乙酰氯(**19**)为酰化剂、乙酸乙酯为溶剂,与异丙基胺发生酰化反应得到 N-异丙基乙酰胺(**21**)。或以乙酸酐(**20**)为酰化剂,在 TEA 存在时,与异丙基胺反应得到 **21** [7] [8] [9]。以乙酰氯为酰化剂时,会产生对环境有危害的 HCl 气体,并且产率明显低于乙酸酐的酰化反应(65%比 91%),不适合进行工业化生产。

三氯氧磷催化 **21** 与 4-溴-2,6-二氟苯胺发生亲核加成-消除反应,得到化合物 **22**。**22** 在叔丁醇钾的碱性催化下自身发生亲核芳香取代反应,生成 **23**。以醋酸钯为催化剂,在醋酸钾、三环己基膦(PCy₃)存在时,**23** 与联硼酸频那醇酯(B2pin₂)发生偶联反应得硼中间体 **24**。**24** 与 2,4-二氯-5-氟嘧啶在以二(三苯基膦)氯化钯为催化剂的条件下发生 Suzuki 反应生成中间体 **25**。

5. Abemaciclib (1)的合成

查阅相关文献及总结, Abemaciclib 的制备方法有三条。

1) 在硝酸和单氰胺水溶液的环境中,中间体 **7** 发生胍基化反应,得到化合物 **26**。**26** 与中间体 **15** 在氢氧化钠的碱性条件下反应得 Abemaciclib (**1**)。

2) 以双(2-二苯基膦)苯醚(DPEPhos)、二氯化钯(PdCl₂)为活性催化剂,中间体 **25** 与 6-氨基-3-吡啶甲醛发生 Buchwald-Hartwig 偶联反应,得到化合物 **27**。在甲酸和原甲酸三乙酯存在时,**27** 与 **8** 反应得 Abemaciclib (**1**) [11]。

3) 在碳酸铯、三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)共同作用下, 中间体 **7** 和中间体 **25** 发生 Buchwald–Hartwig 偶联反应得 Abemaciclib (**1**)。

6. 结论

比较 Abemaciclib 的三条合成路线, 3)所示的方法为原研路线, 此路线中使用大量的钯催化剂, 整体费用较高, 同时路线较长, 且多次出现“多个活性官能团同时竞争一个反应”的情形, 如 Suzuki 反应, 使得整体的副反应增多, 产率降低。1)所示的方法为最近中国专利的路线, 此法产率相对较高, 且避免了 3)所示方法中大量使用钯催化剂的情况, 费用降低且更环保, 但此法中脞化及缩合反应等均需氮气保护下进行, 增加了合成的繁琐性。2)所示的方法由 3)所示方法改良而得。2)所示方法未使用中间体 **5**, 缩短了原研路线, 同时省去了氮气保护、无水操作等繁琐、严格的操作要求, 提高了效率, 使之更有利于工业化生产。

基金项目

山东省自然科学基金(BS2015YY016)。

参考文献 (References)

- [1] Patnaik, A., Rosen, L.S., Tolaney, S.M., *et al.* (2014) Abstract CT232: Clinical Activity of LY2835219, a Novel Cell Cycle Inhibitor Selective for CDK4 and CDK6, in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, **74**, CT232-CT232. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2014-ct232>
- [2] DiGiulio, S. (2015) FDA's Breakthrough Therapy Designation to Abemaciclib for Breast Cancer. *Oncology Times*, 2015.
- [3] Sánchez-Martínez, C., Gelbert, L.M., Lallena, M.J., *et al.* (2015) Cyclin Dependent Kinase (CDK) Inhibitors as Anti-cancer Drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**, 3420-3435. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.100>
- [4] Finn, R.S., Aleshin, A. and Slamon, D.J. (2016) Targeting the Cyclin-Dependent Kinases (CDK) 4/6 in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers. *Breast Cancer Research*, **18**, 17. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0661-5>
- [5] Vidula, N. and Rugo, H.S. (2016) Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical Breast Cancer*, **16**, 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.07.005>
- [6] Pascal, F., Diana, G.P. and Vito, G. (2009) Preparation of Quinoline and Quinoxaline Derivatives as Protein Tyrosine Kinase Inhibitors. WO Patent No. 2009141386A1.
- [7] Andrew, C.D., Alfonso, D., Ana, D., *et al.* (2010) Protein Kinase Inhibitors. WO Patent No. 2010075074A1.
- [8] Michale, C.E. (2015) Combination Therapy for Cancer. WO Patent No. 2015130540A1.
- [9] Coates, D.A., Gelbert, L.M., Knobloch, J.M., *et al.* (2010) Protein Kinase Inhibitors. US Patent No. 2010160340A1.
- [10] 许学农. 玻玛西尼的制备方法[P]. 中国专利, 104529904A. 2015-04-22.
- [11] Frederick, M.O. and Kjell, D.P. (2015) A Synthesis of Abemaciclib Utilizing a Leuckart-Wallach Reaction. *Tetrahedron Letters*, **56**, 949-951. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.082>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：hjmce@hanspub.org