#### · 1475 ·

## 靶向 RET 抑制剂塞尔帕替尼的合成进展

文 雯1 李 博1 杨 蕊1 安琪琪2 胡家栋1\*

(<sup>1</sup>杨凌职业技术学院药物与化工学院 杨凌 712100;<sup>2</sup>西北农林科技大学化学与药学院 杨凌 712100)

摘 要 塞尔帕替尼是一种高选择性转染过程中重排(RET)受体酪氨酸激酶抑制剂,由 Loxo Oncology 公司研发于 2020 年 5 月在美国获批上市用于治疗 RET 融合阳性非小细胞肺癌、RET 融合阳性甲状腺癌和 RET 突变甲状腺髓样癌。本文综述了目前报道的有关塞尔帕替尼的合成方法研究进展,并讨论了各方法的 特点,以期对其工业化生产提供参考。

关键词 塞尔帕替尼 RET 抑制剂 合成进展

### Progress in the Synthesis of Targeted RET Inhibitor Selpercatinib

Wen Wen<sup>1</sup>, Li Bo<sup>1</sup>, Yang Rui<sup>1</sup>, An Qiqi<sup>2</sup>, Hu Jiadong<sup>1\*</sup>

(1 School of Medicinal and Chemical Engineering, Yangling Vocational & Technical College, Yangling, 712100;

<sup>2</sup> College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling, 712100)

**Abstract** Selpercatinib is a receptor tyrosine kinase RET (rearranged during transfection) inhibitor being developed by Loxo Oncology. Selpercatinib was approved by the US FDA in May 2020 for the treatment of RET fusion-positive non-small-cell lung cancer, RET fusion-positive thyroid cancer and RET-mutant medullary thyroid cancer. This paper reviews the synthetic methods of selpercatinib that reported in recent years, and discusses the characteristic of each method in order to provide a reference for industrial production.

Keywords Selpercatinib, RET inhibitor, Progress in synthesis

塞尔帕替尼(selpercatinib 1,图式 1),商品名 为 Retevmo,化学名称为 6-(2-羟基-2-甲基丙氧 基)-4-[6-[6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚基-3-基]-3-吡啶基]吡唑 并[1,5-a]吡啶-3-甲腈。该药是一种高选择性转 染过程中重排(RET)受体酪氨酸激酶抑制剂,由 Loxo Oncology 公司研发于 2020 年 5 月在美国获 批上市用于治疗 RET 融合阳性非小细胞肺癌、 RET 融合阳性甲状腺癌和 RET 突变甲状腺髓样 癌<sup>[1-3]</sup>。Loxo 公司于 2019 年 2 月被礼来制药收 购,塞尔帕替尼(LOXO-292)随之归属于礼来<sup>[4]</sup>。

RET 激酶在肾脏和神经系统的发育中起着 重要作用。当被异常激活时,它可以作为多种恶 性肿瘤的致癌基因。保留激酶结构域的 RET 融 合是乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌和其他癌症 的驱动因素。激活 RET 突变与 2 型多发性内分 泌肿瘤和散发性甲状腺髓样癌的不同表型相关。 RET 激酶是致癌性 RET 改变患者的一个有吸引 力的治疗靶点<sup>[5-7]</sup>。



selpercatinib (1)

图式 1 塞尔帕替尼的结构 Scheme 1 The structure of selpercatinib (1)

从结构上看,塞尔帕替尼由叔醇烷氧侧链和 四部分含氮杂环线性组合而成,其合成关键在于 中间吡唑并[1,5-a]吡啶骨架的构建。本文综述 了目前报道的有关塞尔帕替尼的合成方法,并讨 论了各方法的特点,以期对其工业化生产提供 参考。

\*联系人,**胡家栋** 男,博士,副教授,主要从事药物合成新技术和新工艺研究。E-mail: hujiadong@ aliyun.com 陕西省重点研发计划项目(2023-YBNY-249)和杨凌职业技术学院院内基金项目(ZK20-72 和 ZK21-83)资助 2023-04-24 收稿,2023-05-21 接受

## Array BioPharma 公司公布的一 代路线

塞尔帕替尼最早由 Array BioPharma 公司(于 2019年7月被辉瑞公司收购)研发,2013年 Loxo 公司与 Array 公司签订了一份长期的合作许可协 议,资助其将塞尔帕替尼推向临床研究。在 Array 公司 2018年的专利申请<sup>[8,9]</sup>中首次公开了塞尔 帕替尼的第一条合成路线(图式 2)。

一代路线从 3-溴-5-甲氧基吡啶(2)出发,与 O-(荚基磺酰基)羟胺(3,MSH)在 0℃ 的二氯甲 烷中反应后,以 83%收率从乙醚中结晶得到 N-氨 基吡啶鎓盐(4)。需要注意的是,MSH 作为一种 含能试剂,在使用时需现制现用,且单次投料规模 不宜过大<sup>[10]</sup>。吡啶鎓盐 4 与丙炔酸乙酯(5)在三 乙胺作碱的 DMF 中发生 [3+2] 环加成反应以 84%的收率构建吡唑并 [1,5-a] 吡啶骨架 6。该 反应存在区域选择性,比例为 4:1,通过将反应体 系加入冰水中以异构体混合物形式沉淀析出。将 6a 和 6b 混合物在 48%的 HBr 加热条件下水解-脱羧后经柱层析纯化以 63%的收率得到所需中 间体 7。然后,是吡唑环上氰基的引入。通过 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应以 86%收率引入醛基 得到 8。随后羟胺与醛基加成得到肟,在 140℃条 件下用乙酸酐脱水以 81% 收率得到氰基化合 物 9。



图式 2 Array BioPharma 公司的第一代合成路线 Scheme 2 First generation route reported by Array BioPharma

完成了关键中间体 9 的制备后,通过 2 步转 化引入叔醇烷氧侧链。76℃下用三氯化铝在 1,2-二氯乙烷中脱甲基保护以 98%收率得到羟基吡 啶 10。在碳酸钾作碱 85℃的 DMF 中氧负离子亲 核加成 2,2-二甲基环氧乙烷(11)引入叔醇烷氧 侧链得到 12。在 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 催化下,12 与频哪 醇硼酸酯 13 发生 Suzuki 偶联以 95%收率引入吡 啶环。2-氟吡啶化合物 14 与 *N*-Boc 双环庚烷 (15)<sup>[11]</sup>在碳酸钾的 DMSO 溶液中发生亲核取代 反应定量得到中间体 16。用 HCl 的二氧六环溶 液在二氯甲烷中脱 Boc 得到 17 的盐酸盐。最后, 仲胺 17 与 4-甲氧基苯甲醛(18)在三乙酰氧基硼 氢化钠的 1,2-二氯乙烷中发生还原胺化反应经 柱层析以 93%的收率制得塞尔帕替尼(1)。一代 路线共 12 步,总收率为 17.8%。

该路线主要存在以下两个问题:(1)[3+ 2]环加成反应区域选择性中等,需经柱层析在 下步反应中分离纯化,不适用于工艺放大;(2) 吡唑环上氰基的引入需要三步转化,导致整体 步骤冗长。

# Loxo 和 Array 公司联合公布的 二代路线

针对一代路线中吡唑环上氰基引入步骤冗 长的问题,Loxo和Array公司于 2019 年联合公 布了塞尔帕替尼的二代合成路线<sup>[12]</sup>。该路线在 关键的[3+2]环加成步骤中直接使用带有氰基 的烯烃参与反应,在吡唑环形成的过程中同步 引入氰基,提高了该步转化的效率。根据后期 叔醇烷氧侧链和吡啶侧链引入顺序及路线收敛 程度的不同,将二代路线分成了三种方案进行 介绍。

### 2.1 二代路线方案 A

在一代路线中,从 3-溴-5-甲氧基吡啶 2 出发 需要经过 6 步转化才能以 30%的收率构建吡唑并 [1,5-a]吡啶-3-甲腈关键中间体 9。在二代路线 方案 A 中(图式 3),从原料 2 出发经 2 步转化即 可以 52%的收率构建关键中间体 22。若使用和 一代路线相同的 MSH 制备 N-氨基吡啶鎓盐,则 环加成的收率仅为 39%。因此,改进使用 2,4-二 硝基苯基羟胺(19)制备吡啶鎓盐 20 可将环加成 的收率提高至 62%。需要指出的是,当使用 2-氯 丙烯腈(21)参与反应时,只分离到单一的环加成 产物,同时解决了一代路线的区域选择性问题。 值得注意的是,这里得到的关键中间体 22 与一代 路线的中间体 9 相比,是区域选择性相反的产物。



图式 3 Loxo 和 Array 公司的第二代合成路线方案 A Scheme 3 Second generation routes scheme A reported by Loxo & Array

构建了中间吡唑并[1,5-a]吡啶骨架 22 后, 根据关键中间体 14 叔醇烷氧侧链和吡啶侧链引

入顺序的不同,将二代路线分为方案 A 和方案 B 两种策略。方案 A 先引入吡啶环再接入叔醇烷 氧侧链。从 22 出发,在 50℃的 DMF 中用 NaOH 和十二烷基硫醇脱甲基保护以 91% 收率得到中 间体 23。用双(三氟甲磺酰基) 苯胺与 N, N-二异 丙基乙胺(DIPEA)在 DMF 中将 23 以 81% 的收率 转化为三氟甲磺酸酯 24。其与频哪醇硼酸酯 13 发生 Suzuki 偶联以 82% 收率先引入吡啶环得到 中间体 25。方案 A 给出了两种从 25 到 14 的转 化策略。一种是一步法转化,用 Pd,(dba),和膦 配体 28 催化 25 与 2,2-二甲基环氧乙烷 11 在 72℃的二氧六环-水体系中发生交叉偶联反应以 56%的收率在 1.08kg 规模一步引入叔醇烷氧侧 链。该策略的缺点在于会用到底物 25 约 25 (wt)%的昂贵膦配体 28,导致成本过高。另一种 是三步法转化.25 先与联硼酸频那醇酯偶联生成 频哪醇硼酸酯 26,再通过双氧水氧化转化为羟 基,最后与2.2-二甲基环氧乙烷亲核加成引入叔 醇烷氧侧链,三步总收率41%。

最后,从中间体 14 到塞尔帕替尼 1 的三步转 化策略与一代路线基本一致,但试剂和条件发生 了一些变化以利于纯化处理。14 到 16 的转化换 成了醋酸钾,收率为 87%。脱 Boc 保护用到了硫 酸在 5%异丙醇-水体系中进行,得到的是 17 的硫 酸盐。还原胺化在二氯甲烷中反应,加水淬灭后, 通过加入正庚烷而析出塞尔帕替尼粗品,在 DMSO-水中重结晶以74%的收率得到纯品。

方案 A 与一代路线相比,提高了构建吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-甲腈骨架的效率,避免了一代路 线中的柱层析纯化问题,利于工业放大。方案 A 的 11 步路线 总收率 6.2%,9 步路线 总收 率 8.4%。

#### 2.2 二代路线方案 B

方案 B 从吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-甲腈(22) 到关键中间体 14 的转化顺序是先引入叔醇烷 氧侧链再接入吡啶环(图式 4)。22 与联硼酸频 那醇酯在 PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 催化下以 62%收 率偶联生成频哪醇硼酸酯 29。经 N-甲基吗啉氮 氧化物以 86%的收率将硼酸酯氧化为羟基。30 在氢氧化钠的 THF 中对环氧化物 11 亲核加成 以 75%的收率引入叔醇烷氧侧链。在 60℃的 N,N-二甲基乙酰胺中用 NaOH 和十二烷基硫醇 脱甲基保护以 81%收率得到中间体 32。用双 (三氟甲磺酰基)苯胺与 DIPEA 在 N,N-二甲基 乙酰胺中将 32 以 69%的收率转化为三氟甲磺 酸酯 33。再与频哪醇硼酸酯 13 发生 Suzuki 偶 联以 65% 的收率接入吡啶环得到关键中间 体 14。



图式 4 Loxo 和 Array 公司的第二代合成路线方案 B Scheme 4 Second generation routes scheme B reported by Loxo & Array

方案 B 从 22 到 14 的转化经 6 步进行,收率为 14.5%,与之相比,方案 A 的 6 步转化收率为 24.8%,效率明显优于方案 B。方案 B 合成塞尔 帕替尼共需 11 步,总收率为 3.6%。

#### 2.3 二代路线方案 C

与方案 A 和 B 相比,二代路线方案 C 的策略 相对更加收敛(图式 5)。从对称的 3,5-二溴吡啶 (34)出发,与 MSH 在 0℃的二氯甲烷中反应以 82%的收率得到 N-氨基吡啶鎓盐 35。中间体 35 与丙烯腈 36 在 DBU 作碱条件下发生[3+2]环加 成后被 DDQ 氧化芳构化<sup>[13]</sup>以 52%的收率经柱层 析得到吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(37)。在吡啶 环和氮杂双环庚烷的引入中,使用提前制备的频 哪醇酯 38 为原料,使路线进一步收敛。在这步偶 联中,以 68%的收率得到所需的区域选择性产物 39(4-溴位置),是否观察到 6-溴位置的产物在专 利中并未披露。接着,是与前述方案相似的三步 转化引入叔醇烷氧侧链。39 先与联硼酸频那醇 酯偶联生成频哪醇硼酸酯中间体,再经双氧水氧 化引入羟基,这里两步反应可以在单罐中一锅进 行,收率为76%。然后,在80℃的 DMF 中经氢氧 化钠拔氢后氧负离子对环氧化物 11 亲核加成以 84%的收率制备中间体 16。最终,经方案 A 的脱 保护和还原胺化 2 步转化得到塞尔帕替尼 1。





方案 C 从对称的初始原料 3,5-二溴吡啶出 发,避免了[3+2]的区域选择性问题和偶联前体 转化问题,经 5 步 18.5%的收率得到中间体 16, 与方案 A 的 9 步 12.9%或 7 步 15.3%以及方案 B 的 9 步 7.6%相比较,步骤更短收率更高。方案 C 合成塞尔帕替尼共需 7 步,总收率为 10.1%。

### 3 其他路线

## 3.1 武汉九州钰民医药科技有限公司的路线

武汉九州钰民公司于 2020 年公开的专利中

将二代路线方案 A 中 27 到塞尔帕替尼 1 的转化 由 4 步缩短为 2 步<sup>[14]</sup>(图式 6(A))。关键在于提 前制备了氮杂双环庚烷连接的 4-甲氧基吡啶片 段 41,使得后面的转化更为收敛。同年,该公司 的另一专利<sup>[15]</sup>中公布了使用双环庚烷 N 上无保 护的 42 与 1-溴-2-甲基-2-丙醇(43)发生 O 烷基 化反应引入叔醇烷氧侧链(图式 6(B)),尽管给 出了 81%的收率,但连有季碳的溴代物 43 的取代 反应活性令人担忧,无保护的仲胺也可能发生 N 烷基化反应。





Scheme 6 Alternate route reported by Wuhan Jiuzhou Yumin Pharmaceutical Technology Co. , Ltd

### 3.2 印度 MSN Laboratories 的路线

印度 MSN Laboratories 于 2022 年公开的国际 专利<sup>[16]</sup>中报道了一条绕开 Loxo 和 Array 公司联 合专利的路线(图式7)。该路线的核心在于在初 始阶段将吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈(22)的氰基 水解为酰胺 44 后避开二代路线的专利保护,然后



图式 7 印度 MSN Laboratories 的路线 Scheme 7 Alternate route reported by MSN Laboratories in India

完全模仿 Loxo 和 Array 公司联合专利二代路线方 案 A 的策略进行转化,在得到最终塞尔帕替尼前 体 53 后,用三氟乙酸酐-三乙胺体系为脱水剂将 酰胺脱水生成氰基而得到塞尔帕替尼 1。该专利 公开的路线从 44 到 53 的转化条件几乎和方案 A 完全一致,仅底物中的氰基替换成了酰胺。需要 说明的是,专利中给出的实验步骤大部分在毫克 级规模,且部分步骤收率不足 10%,是否可行尚 待商榷。

## 4 结语

综合报道的路线来看,塞尔帕替尼的合成工 艺主要区别在于中间吡唑并[1,5-a]吡啶骨架的 构建策略以及叔醇烷氧侧链和两个吡啶环及氮杂 双环庚烷的引入顺序。相较而言,二代路线方案 C的策略是目前报道的几条路线中步骤最短效率 最高的一条,但环加成一步还需要柱层析纯化,且 收率有进一步优化的空间。在后期的工艺研究 中,若尝试筛选不同反应条件以提高方案 C 环加 成反应的收率,并且将两个吡啶环及氮杂双环庚 烷片段提前整合,通过一次偶联反应与吡唑并 [1,5-a]吡啶骨架连接将进一步缩短反应步骤, 使得路线更加收敛高效。

#### 診 考 文 献

- [1] U. S. FDA. Drugs @ FDA: FDA-Approved Drugs (NDA 213246) [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/ scripts/cder/daf/ index.cfm? event=BasicSearch.process.
- [2] NCBI. Compound Summary: Selpercatinib [EB/OL]. https:// pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134436906.
- [3] Markham A. Drugs, 2020, 80(11): 1119~1124.
- [4] Lilly E. Lilly completes acquisition of Loxo Oncology [EB/ OL]. https://investor. lilly. com/news-releases/newsrelease-details/lilly- completes-acquisition-loxo-oncology.
- [5] Li A Y, McCusker M G, Russo A, et al. Cancer Treat. Rev., 2019, 81: 101911.
- [6] Subbiah V, Yang D, Velcheti V, et al. J. Clin. Oncol., 2020, 38(11): 1209~1221.
- [7] Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. Nat. Rev. Endocrinol., 2021, 17(5): 296~306.
- [8] Andrews S W, Aronow S, Blake J F, et al. WO: 2018071447A1.
- [9] Metcalf A T, Fry D, McFaddin E A, et al. WO: 2019075108A1.
- [10] Mendiola J, Rincón J A, Mateos C, et al. Org. Process Res. Dev., 2009, 13(2): 263~267.
- [11] Walker D P, Bedore M W. Tetrahed. Lett., 2012, 53(47): 6332~6334.

(24):15345~15354.

- [34] Bennett B D, Kimball E H, Gao M, et al. Nat. Chem.
  Biol., 2009, 5(8): 593~539.
- [35] Jarvis R M, Brooker A, Goodacre R. Anal. Chem., 2004, 76(17):5198~5202.
- [36] Nguyen C Q, Thrift W J, Bhattacharjee A, et al. ACS Appl. Mater. Interf., 2018, 10(15): 12364~12373.
- [37] Guo J X, Liu Y, Yang Y J, et al. Anal. Chem., 2020, 92 (7): 5055~5063.
- [38] Kelly J, Patrick R, Patrick S, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2018, 57(48): 15686~15690.
- [39] Kim S, Ansah I B, Park J S, et al. Sens. Actuat. B, 2022, 358: 131504.
- [40] Morelli L, Andreasen S Z, Jendresen C B, et al. Analyst, 2017, 142(23): 4553~4559.
- [41] Chang K W, Cheng H W, Shiue J, et al. Anal. Chem., 2019, 91(17): 10988~10995.
- [42] Wang W, Kang S, Vikesland P J. Environ. Sci. Technol., 2021, 55(13): 9119~9128.
- [43] Marcoux P R, Dupyo M, Mathey R, et al. Colloids Surf. A, 2011, 377(1-3): 54~62.
- [44] Das D, Alhusaini Q F M, Kaur K, et al. ACS Appl. Mater. Interf., 2021, 13(11): 12928~12940.
- [45] Huang J M, Zhong Y J, Li W X, et al. ACS Sensors, 2021, 6(2): 443~449.
- [46] Zhang M, Tian Z H, Wang J Y, et al. ACS Sensors, 2021, 6(10): 3604~3610.
- [47] Li Y Y, Cherukury H, Labanieh L, et al. Sensors (Basel), 2020, 20(17): 4667.
- [48] Shao Q, Zheng Y, Dong X M, et al. Chem. Eur. J., 2013, 19(33): 10903~10910.
- [49] Gholap S P, Yao C Y, Green O, et al. Bioconjug. Chem.,

(上接第1480页)

- [12] Eary C T, Spencer S, Crane Z, et al. US: 20190106438A1.
- [13] Wang A, Liu Y, Shen Z, et al. Org. Lett., 2022, 24(7): 1454~1459.

2021, 32(5): 991~1000.

- [50] Sheng A Z, Wang P, Yang J Y, et al. Anal. Chem., 2021, 93(10): 4676~4681.
- [51] Krismastuti F S H, Bayat H, Voelcker N H, et al. Anal. Chem., 2015, 87(7): 3856~3863.
- [52] Asif M, An wan F R, Khan Q M, et al. Analyst, 2020, 145
  (22): 7320~7329.
- [53] Hoffmann K, Halmschlag B, Briel S, et al. Biotechnol. Prog., 2023, 39(1): e3293.
- [54] 郭杰. 化工设计通讯, 2022, 48(4): 184~186.
- [55] Kim E, Gordonov T, Bentley W E, et al. Anal. Chem., 2013, 85(4): 2102~2108.
- [56] Simoska O, Sans M, Fitzpatrick M D, et al. ACS Sensors, 2019, 4(1): 170~179.
- [57] Butler D, Kammarchedu V, Zhou K, et al. Sens. Actuat.B, 2023, 378: 133090.
- [58] Sharp D, Gladstone P, Smith R B, et al. Bioelectrochemisity, 2010, 77(2): 114~119.
- [59] Molina B G, del Valle L J, Turon P, et al. J. Phys. Chem.
  C, 2019, 123(36): 22181~22190.
- [60] Hassan R Y A, Wollenberger U. Electroanalysis, 2019, 31
  (6): 1112~1117.
- [61] Yeor-Davidi E, Zverzhinetsky M, Krivitsky V, et al. J. Nanobiotechnol., 2020, 18(1): 81.
- [62] Jia J, Kwon S R, Baek S, et al. Anal. Chem., 2021, 93: 14481~14488.
- [63] Wang C, Du L L, Xing X X, et al. Nanoscale, 2022, 14 (2): 482~491.
- [64] Andreasen S Z, Sanger K, Jendresen C B, et al. ACS Sensors, 2019, 4(2): 398~405.
- [65] Buzid A, Reen F J, Langsi V K, et al. Chem. Electro. Chem., 2017, 4(3): 533~541.
- [14] 许勇,陈龙,范昭泽,等. CN: 111057075A.
- [15] 许勇,余艳平,陈龙,等. CN: 111004257A.
- [16] Srinivasan T R, Sajja E, Ghojala V R, et al. WO: 2022168122A1.