

# 妥卡替尼的合成

黄加香, 刘洋, 王巳天, 赵圣印\*

( 东华大学 化学化工与生物工程学院, 上海 201620 )

**摘要:** 以 2-氨基-4-氯吡啶为起始原料, 经过缩合、取代、环合、乌尔曼反应和水合肼还原硝基 5 步反应得到中间体 4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺(VIII)。2-氨基-5-硝基苯腈先与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 缩合, 再与 4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺环合得到 *N*-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-6-硝基-4-喹唑啉胺(XVII), 再经硝基还原得到 *N*<sup>4</sup>-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-喹唑啉二胺(XVIII)。同时, 采用二硫化碳和 2-氨基-2-甲基-1-丙醇为原料, 经两步反应制备 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)噁唑三氟甲磺酸盐, 收率 68.6%。最后, *N*<sup>4</sup>-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-喹唑啉二胺和 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)噁唑三氟甲磺酸盐以三乙胺为碱进行缩合反应得到妥卡替尼, 收率 62.8%, HPLC 纯度 99.08%。采用 <sup>1</sup>HNMR、<sup>13</sup>CNMR 和 HRMS 对产物结构进行了表征。

**关键词:** 妥卡替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 乳腺癌; 改进工艺; 医药原料

**中图分类号:** TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 09-1894-07

## Synthesis of tucatinib

HUANG Jiexiang, LIU Yang, WANG Sitian, ZHAO Shengyin\*

( College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620, China )

**Abstract:** Tucatinib, with a yield of 62.8% and HPLC purity of 99.08%, was synthesized *via* condensation reaction of *N*<sup>4</sup>-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]-4,6-quinazolinediamine and 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-(methylthio)oxazole trifluoromethanesulfonate using triethylamine as base, and further characterized by <sup>1</sup>HNMR, <sup>13</sup>CNMR and HRMS. Of the reactants, intermediate *N*<sup>4</sup>-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]-4,6-quinazolinediamine was prepared by a series of condensation, cyclization and reduction reaction of 2-amino-5-nitrobenzotrile with 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)-3-methylaniline, which was obtained from 2-amino-4-chloropyridine through five steps of condensation, substitution, cyclization, Ullmann reaction and reduction of nitro group, while intermediate 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-(methylthio)oxazole trifluoromethanesulfonate with a yield of 68.6% was prepared through a two-step reaction of carbon disulfide and 2-amino-2-methyl-1-propanol under mild conditions.

**Key words:** tucatinib; tyrosine kinase inhibitor; breast cancer; improved synthesis; drug materials

妥卡替尼 (Tucatinib, I) 化学名为 *N*<sup>4</sup>-(4,5-二氢-4,4-二甲基-2-噁唑基)-*N*<sup>4</sup>-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-喹唑啉二胺, 是西雅图基因公司研究开发的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂, 于 2020 年 4 月 17 日获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 商品名为 Tukysa, 联合曲妥珠单抗和卡培他滨用于治疗无法通过手术切除或者已经转移的晚期人类表皮生长因子受体 (Her-2) 阳

性乳腺癌患者<sup>[1-2]</sup>。与已上市的拉帕替尼相比, 妥卡替尼能够通过血脑屏障, 对脑转移的 Her-2 阳性患者具有治疗作用, 导致皮疹和腹泻等副作用相对较小, 具有广阔的应用前景<sup>[3-4]</sup>。

目前, 文献报道的妥卡替尼合成路线主要有两条。2007 年, LYSSIKATOS 等<sup>[5]</sup>以 2-氯-4-硝基吡啶 (II) 为原料合成妥卡替尼, 反应路线如图 1 所示 [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 为 三(二亚苄基丙酮)二钯; (Boc)<sub>2</sub>O 为碳

酸酐二叔丁酯; *i*-BuOH 为异丁醇; *i*-PrOAc 为醋酸异丙酯; *p*-TsCl 为对甲苯磺酰氯。以 2-氯-4-硝基吡啶 (II) 和苄醇为起始原料经亲核取代、氯化、叔丁氧羰基 (Boc) 保护和氢气还原脱苄基得到 *N*-Boc 保护的 2-氨基-4-羟基吡啶 (IV), 产物均经色谱分离。而后在碳酸钾作用下与化合物 V 发生偶联反应, 经三氟乙酸脱去 Boc 基团得到化合物 VI。化合物 VI 经与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (DMF-DMA) 缩合和羟胺-*O*-磺酸取代环合两步得到化合物 VII, 随后经 Pd/C 和氢气还原得到关键中间体 VIII。另一方面, 2-氨基-5-硝基苯腈 (IX) 与 DMF-DMA 缩合、还原得到化合物 XI, 之后化合物 XI 与 2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (XII) 在 1,1'-(硫代羰基)-二咪唑 (TCDI) 作用下环合得到化合物 XIII, 化合物 XIII 与化合物 VIII 在乙酸条件下环合得到化合物 XIV。最后, 化合物 XIV 在氢氧化钠和对甲苯磺酰氯 (*p*-TsCl) 作用下发生环合反应得到妥卡替尼 (I), 收率未报道。该路线步骤较长, 中间体的纯化大部分采用色谱分离, 且由化合物 XI 制备化合物 XIII 这一步反应收率仅为 34%, 不适合妥卡替尼的大量制备。

2019 年, YIN 等<sup>[6]</sup>对妥卡替尼的合成进行了研究, 反应路线如图 2 所示。该路线以 4-氯-2-氨基吡啶 (XV) 和 2-甲基-4-硝基苯酚 (XVI) 为原料, *N*-

甲基吡咯烷酮 (NMP) 为溶剂, 二异丙基乙基胺 (DIPEA) 为碱, 150 °C 反应 48 h 得到化合物 VI, 收率 64%, 而后经 DMF-DMA 缩合、盐酸羟胺取代和三氟乙酸酐脱水环合得到化合物 VII, 再经还原、与 *N'*-(2-氰基-4-硝基苯基)-*N,N*-二甲基甲脒 (X) 缩合和硝基还原得到化合物 XVIII。同时, 使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (XII) 和 TCDI 在二氯甲烷中发生环合反应得到 4,4-二甲基-2-咪唑烷硫酮 (XIX), XIX 再与三氟甲磺酸甲酯室温下反应得到化合物 XX, 两步总收率 67%。最后, 化合物 XVIII 和化合物 XX 在碳酸铯下反应得到妥卡替尼 (I), 收率为 76%, HPLC 纯度为 99.5%。2020 年, 张天军等<sup>[7]</sup>按上述路线合成了妥卡替尼, 并对该工艺进行了改进。但该路线中 4-氯-2-氨基吡啶和 2-甲基-4-硝基苯酚经偶联反应生成关键中间体 VI 一步需 150 °C 反应 48 h, 反应温度高、反应时间长。使用 TCDI 作原料, 反应中需脱去两分子咪唑, 原子经济性低。2019 年, GRAY 等<sup>[8]</sup>以 1-氟-2-甲基-4-硝基苯和 [1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶-7-醇为原料合成关键中间体 (VIII)。2020 年, 张海等<sup>[9]</sup>以 4-羟基-6-氯喹啉和 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-咪唑胺为原料合成妥卡替尼, 该路线原料 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-咪唑胺价格较贵, 生产成本较高, 目前对妥卡替尼的合成研究仍有待进一步探索。

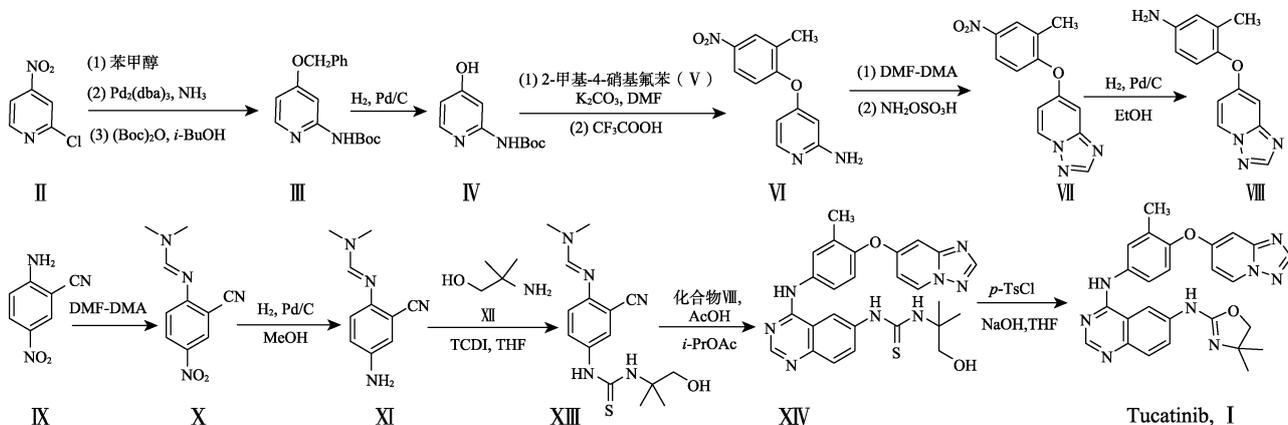


图 1 妥卡替尼的合成路线 1

Fig. 1 Synthetic route 1 of tucatinib

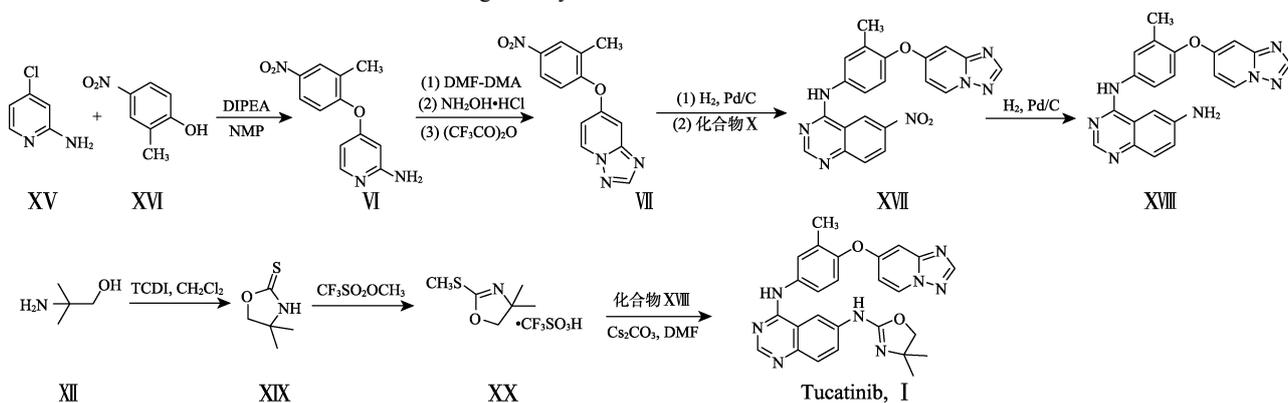


图 2 妥卡替尼的合成路线 2

Fig. 2 Synthetic route 2 of tucatinib

在上述文献报道的基础上,进行了妥卡替尼的合成研究,并对工艺路线进行了改进,重点在4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺(VIII)和4,4-二甲基-2-噁唑烷硫酮(XIX)的合成工艺改进,以期缩短反应路线,简化合成操作,提高收率,合成路线图如图3所示。首先,2-氨基-4-氯吡啶(XV)经与DMF-DMA缩合、取代和环合反应得到化合物XXI。然后,化合物XXI和化合物XVI发生乌尔曼C—O偶联反应得到中间体VII。化合物VII中硝基经水合肼和Pd/C还原得到化合物VIII。化合物VIII进而与化合物X环合,然后通过还原反应得到化合物XVIII。另一方面,以廉价的二硫化碳和2-氨基-2-甲基-1-丙醇(XII)为原料在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>作用下合成了4,4-二甲基-2-噁唑烷硫酮(XIX),然后,化合物XIX与三氟甲磺酸甲酯反应得到化合物XX。最后,化合物XX与化合物XVIII在三乙胺作用下缩合制得妥卡替尼(I)。与上述路线<sup>[5-8]</sup>相比,本合成路线具有原料廉价易得,中间体(VII)和中间体(VIII)等合成反应操作简单,收率较高等优点,为妥卡替尼的放大生产提供了理论依据。

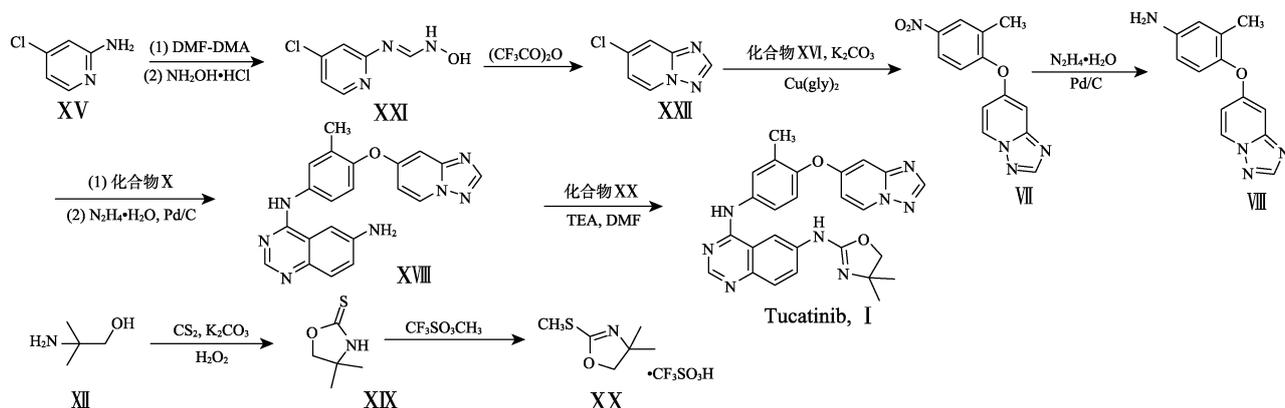


图3 妥卡替尼的合成路线改进

Fig. 3 Improved synthetic route of tucatinib

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

2-氨基-4-氯吡啶、DMF-DMA、盐酸羟胺、三氟乙酸酐、2-甲基-4-硝基苯酚、Pd/C (Pd质量分数5%)、水合肼(质量分数85%)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(质量分数30%)、2-氨基-5-硝基苯胺、碘化亚铜、乙酸铜、甘氨酸铜[Cu(gly)<sub>2</sub>]、二硫化碳、2-氨基-2-甲基-1-丙醇和三氟甲磺酸甲酯等均为市售分析纯试剂。

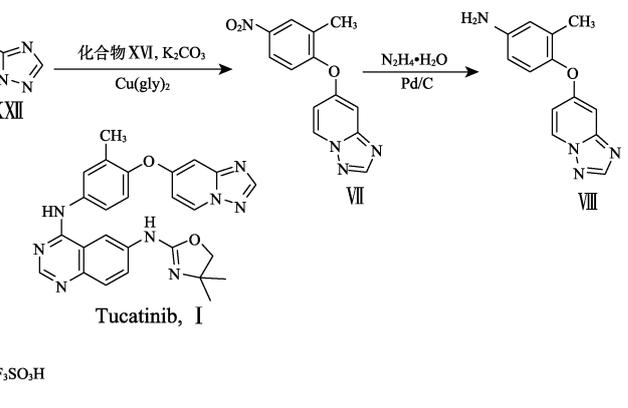
Avance III HD 600 MHz 或 Avance 400 MHz 型核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司; Agilent 6210 型液质联用仪,美国安捷伦公司; LC-20AD 型高效液相色谱仪,日本岛津公司; WRS-2A 型微机熔点仪,上海精密科学仪器有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 N'-(4-氯吡啶-2-基)-N-羟基甲脒(XXI)的合成

将 19.4 g (0.16 mol) DMF-DMA 和 20.0 g (0.15 mol) 2-氨基-4-氯吡啶加入到圆底烧瓶中,90~100 °C 搅拌 3 h。反应完成后,将反应液冷却至室温,加入 11.8 g (0.17 mol) 盐酸羟胺和甲醇(50 mL),加热至 50 °C 反应 6 h。薄层层析法(TLC)〔V(乙酸乙酯):V(正己烷)=1:3〕检测反应完全,

将反应混合物冷却至室温,抽滤,固体用无水乙醇洗涤,60 °C 干燥 6 h,得到 19.1 g 白色固体 XXI,收率 74.4%。熔点 141~144 °C (文献值<sup>[10]</sup>: 155~157 °C)。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10.25 (s, 1H), 9.58 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 154.2, 149.5, 144.1, 135.6, 116.7, 110.1。



将反应混合物冷却至室温,抽滤,固体用无水乙醇洗涤,60 °C 干燥 6 h,得到 19.1 g 白色固体 XXI,收率 74.4%。熔点 141~144 °C (文献值<sup>[10]</sup>: 155~157 °C)。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10.25 (s, 1H), 9.58 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 154.2, 149.5, 144.1, 135.6, 116.7, 110.1。

#### 1.2.2 7-氯[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(XXII)的合成

冰浴冷却下,将 27.3 g (0.13 mol) 三氟乙酸酐滴加到装有 19.0 g (0.11 mol) XXI 和四氢呋喃(150 mL)的圆底烧瓶中。室温下搅拌 6 h, TLC 检测〔V(乙酸乙酯):V(正己烷)=1:4〕反应完全,减压除去溶剂,加乙酸乙酯(150 mL),有机相用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7~8,分出水层,水层用乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥。减压除去乙酸乙酯,残留物用质量分数 95% 的乙醇重结晶得到 11.9 g 淡黄色固体(XXII),收率 70.6%。熔点 101~103 °C (文献值<sup>[10]</sup>: 111~113 °C)。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 9.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 155.3, 150.7, 135.7, 130.5, 115.8, 111.3。

### 1.2.3 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶 (VII) 的合成

将 30.0 g (0.20 mol) 化合物 XXII、30.0 g (0.20 mol) 2-甲基-4-硝基苯酚、30.4 g (0.22 mol) 碳酸钾、*N,N*-二甲基甲酰胺 (250 mL) 和 2.3 g (0.01 mol) 甘氨酸铜 [Cu(gly)<sub>2</sub>] 的混合物于圆底烧瓶中加热至 120 °C, 反应 24 h。TLC 检测 [V(乙酸乙酯): V(正己烷)=1:3] 反应完全, 将反应溶液冷却至室温, 向混合物中加入 200 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 抽滤除去不溶固体。分离水相并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得到棕色固体。用质量分数 95% 的乙醇重结晶得 37.4 g 淡黄色固体 VII, 收率 69.5%。熔点 84~86 °C。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 9.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.32~7.20 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 158.7, 157.6, 155.2, 151.5, 144.3, 131.3, 131.3, 127.4, 124.0, 120.0, 108.8, 102.1, 16.1。<sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 均与参考文献[6]相符。

### 1.2.4 4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺 (VIII) 的合成

向含有 27.0 g (0.10 mol) 化合物 VII、Pd 质量分数 5% 的 Pd/C 0.8 g 和无水乙醇 (200 mL) 的三颈烧瓶中, 室温下滴加 11.8 g (0.20 mol) 质量分数 85% 的水合肼。滴加完毕后, 加热回流反应 6 h。反应完成后, 趁热抽滤除去 Pd/C, 冷却析出固体, 抽滤并 60 °C 干燥 6 h 得到 18.9 g 棕色固体化合物 (VIII), 收率 78.8%。熔点 142~144 °C。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 8.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.98 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 161.1, 154.9, 151.7, 147.3, 142.1, 130.5, 130.4, 122.3, 116.7, 113.2, 107.6, 96.9, 16.1。<sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 均与参考文献[6]相符。

### 1.2.5 *N'*-(2-氟基-4-硝基苯基)-*N,N*-二甲基甲脒 (X) 的合成

圆底烧瓶中加入 40.8 g (0.25 mol) 2-氨基-5-硝基苯腈 (IX) 和 DMF-DMA 33.6 g (0.28 mol), 100 °C 反应 4 h。TLC 检测 [V(乙酸乙酯): V(正己烷)=1:3] 反应完全, 将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 正己烷搅拌析出淡黄色固体, 抽滤并 60 °C 干燥 6 h 得 46.6 g 化合物 X, 收率 85.6%。熔点 142~144 °C (文献值<sup>[11]</sup>: 153~155 °C)。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29~8.21 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 160.9, 157.1, 140.5, 129.9, 129.0, 118.8, 117.2, 106.4, 40.8, 34.9。

<sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 均与参考文献[6]相符。

### 1.2.6 *N'*-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-6-硝基-4-喹唑啉胺 (XVII) 的合成

圆底烧瓶中加入 33.5 g (0.14 mol) 化合物 VIII、30.5 g (0.14 mol) 化合物 X 和 250 mL 乙酸, 90 °C 下搅拌反应 6 h。TLC 检测 [V(乙酸乙酯): V(正己烷)=1:1] 反应完全, 冷却至室温, 减压除去乙酸, 乙醇重结晶得到 45.1 g 淡黄色固体化合物 XVII, 收率 78.1%。熔点 259~260 °C。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 10.36 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88~7.77 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.17 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 159.9, 158.9, 158.0, 155.0, 153.3, 151.6, 148.5, 144.8, 136.5, 130.8, 130.4, 129.8, 126.8, 126.1, 122.5, 121.5, 121.1, 114.6, 107.8, 98.1, 16.2。<sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 均与参考文献[6]相符。

### 1.2.7 *N'*-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-喹唑啉二胺 (XVIII) 的合成

向含有 49.6 g (0.12 mol) XVII、Pd 质量分数 5% 的 Pd/C 0.9 g 和无水乙醇 (400 mL) 的三颈烧瓶中室温下滴加 14.1 g (0.24 mol) 质量分数 85% 的水合肼。滴加完毕后, 加热回流反应 6 h。TLC 检测 [V(乙醇): V(二氯甲烷)=1:8] 反应完全, 趁热抽滤除去 Pd/C, 冷却析出固体, 抽滤得 32.6 g 淡黄色固体化合物 XVIII, 收率 70.9%。熔点 255~257 °C。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 9.43 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 7.3、2.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。<sup>13</sup>CNMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 160.2, 156.4, 155.0, 151.6, 150.3, 147.7, 147.3, 143.1, 138.2, 130.8, 130.1, 129.0, 128.6, 125.1, 124.1, 121.5, 117.1, 107.8, 101.5, 97.8, 16.3。<sup>1</sup>HNMR 和 <sup>13</sup>CNMR 均与参考文献[6]相符。

### 1.2.8 4,4-二甲基-2-噁唑烷硫酮 (XIX) 的合成

室温下, 向装有 26.7 g (0.30 mol) 2-氨基-2-甲基-1-丙醇、45.5 g (0.33 mol) 碳酸钾和无水乙醇 (300 mL) 的圆底烧瓶中加入 25.1 g (0.33 mol) 二硫化碳。升温至 50 °C 并搅拌 10 min, 滴加 68.0 g (0.60 mol) 质量分数 30% 的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。滴加完毕后, 继续反应 1 h。将反应混合物冷却至室温, 向混合物中加入 60 mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液, 室温下继续搅拌 20 min。减压蒸馏除去乙醇, 残留混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂, 得到 31.4 g 白色固体化合物 XIX, 收率 79.7%。熔点 118~119 °C (文献值<sup>[12]</sup>: 124~125 °C)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.56 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.37 (s, 6H)。<sup>13</sup>CNMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ:

188.3, 81.7, 60.3, 26.8。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 均与参考文献[12]相符。

### 1.2.9 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)咪唑三氟甲磺酸盐 (XX) 的合成

向含有 26.2 g (0.20 mol) XIX 和二氯甲烷 (250 mL) 的圆底烧瓶中室温下滴加 36.1 g (0.22 mol) 三氟甲磺酸甲酯, 控制反应温度低于 25 °C, 滴加完毕后, 室温搅拌 20 h。反应完毕, 向反应液中加入正己烷 (100 mL) 并在 5 °C 下搅拌 2 h。抽滤, 所得固体用正己烷洗涤, 并在室温下真空干燥 6 h, 得到 50.7 g 白色固体 XX, 收率 86.1%。熔点 103~106 °C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 4.62 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 177.5, 84.6, 64.9, 26.5, 14.1。<sup>1</sup>H NMR 与参考文献[6]相符。

### 1.2.10 妥卡替尼 (I)

室温下, 向装有 30.6 g (0.08 mol) 化合物 XVIII、三乙胺 (TEA) 9.1 g (0.09 mol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200 mL) 的圆底烧瓶中分批加入 29.4 g (0.10 mol) 化合物 XX, 添加完毕后 80 °C 搅拌反应 24 h。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 倒入冰水 (500 mL) 中并在室温下搅拌 10 min。抽滤固体, 用水洗得到淡黄色固体。将粗产物和活性炭加入到 *V*(乙醇): *V*(水)=1:1 的溶液 (250 mL) 中, 加热回流 10 min。趁热抽滤, 母液冷却至室温, 搅拌析出白色固体, 抽滤, 60 °C 干燥 6 h 得 24.2 g 妥卡替尼 (I), 收率 62.8%, HPLC 纯度 99.08%。熔点 245~247 °C (文献值<sup>[6]</sup>: 251~254 °C)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 9.62 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95~7.82 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ : 160.1, 157.4, 155.0, 152.6, 151.6, 147.6, 145.8, 137.8, 130.8, 130.2, 128.5, 125.4, 121.8, 121.6, 116.1, 107.8, 97.9, 78.1, 27.4, 16.3。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 均与参考文献[6]相符。HRMS (ESI), *m/z*: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup>理论值: 482.2100, 测试值: 482.2095。

### 1.3 结构表征与性能测试

<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 表征: 以 DMSO-*d*<sub>6</sub> 或 CDCl<sub>3</sub> 为溶剂、四甲基硅烷 (TMS) 为内标对合成的化合物进行测试。

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (色谱柱为 C18, 2.1 mm×100 mm×5 μm), 流动相为 *V*(水): *V*(乙腈)=50:50、流速 0.3 mL/min、检测波长为 254 nm、柱温为 40 °C 条件下, 对妥卡替尼进行高效液相色谱测定。

## 2 结果与讨论

### 2.1 *N'*-(4-氯吡啶)-*N*-羟基甲脒 (XXI) 的合成

*N*-(4-氯吡啶)-*N*-羟基甲脒的合成首先是由 2-氨基-4-氯吡啶和 DMF-DMA 缩合生成甲脒中间体, 盐酸羟胺和甲脒中间体发生亲核取代反应得到化合物 XXI。文献[6]中报道的两步反应均用乙醇作溶剂, 由于第一步反应 DMF-DMA 本身为液体, 在加热条件下 2-氨基-4-氯吡啶能够溶解在 DMF-DMA 中, 而且反应中生成甲醇, 可兼作反应溶剂。因此, 第一步反应采用无溶剂反应方式, 于 90~100 °C 反应 3 h 即可反应完全, 反应结束后直接加入甲醇和盐酸羟胺反应生成中间体 XXI, 两步反应收率 74.4%。

### 2.2 7-氯[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶 (XXII) 的合成

该反应在室温条件下, 用四氢呋喃作溶剂, 三氟乙酸酐作脱水剂, 室温搅拌反应 6 h 即可反应完全。反应完毕减压除去四氢呋喃, 加水 and 乙酸乙酯, 乙酸乙酯层用饱和碳酸钠溶液洗去三氟乙酸, 即可得到化合物 XXII, 收率 70.6%。

### 2.3 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶 (VII) 的合成

目前, 文献[13]报道的该中间体的合成方法是 2-甲基-4-硝基苯酚与 2-氨基-4-氯吡啶先发生亲核取代反应, 而后经 DMF-DMA 缩合、盐酸羟胺取代和环合得到化合物 VII。考虑到 2-氨基-4-氯吡啶中氨基也能发生分子间的亲核取代, 且氨基的存在降低了吡啶上氯原子的反应活性, 反应需在高温下进行。

本文先以 2-氨基-4-氯吡啶为原料构建 7-氯[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶, 然后再与 2-甲基-4-硝基苯酚发生乌尔曼 C—O 偶联反应得到中间体 (VII)。2012 年, VERMA 等<sup>[14]</sup>报道了甘氨酸铜对酚与芳基卤的偶联反应具有较好的催化作用。在文献研究的基础上<sup>[14-16]</sup>, 考察了碘化亚铜、乙酸铜和甘氨酸铜对反应收率的影响, 甘氨酸铜络合物能够与芳基卤化合物配位进而催化反应, 得到较好的实验结果, 如表 1 所示。

表 1 反应条件的筛选

Table 1 Screening of reaction conditions

催化剂	碱的种类	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
无	DIPEA	NMP	150	48	10.0
CuI	DIPEA	NMP	150	48	15.0
CuI	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	48	30.0
Cu(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	48	50.0
Cu(gly) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	120	24	69.5

注: *n*(化合物 XXII): *n*(2-甲基-4-硝基苯酚): *n*(催化剂): *n*(碱)=1:1:0.05:1.1。

实验发现, 反应直接在高温下用有机碱 DIPEA 可以得到偶联产物, 收率只有 10% 左右。加入碘化亚铜后收率提高至 15%, 而使用碘化亚铜作催化剂, 碳酸钾替代 DIPEA 作碱收率提高至 30%。使用乙酸铜代替碘化亚铜作催化剂时, 收率提高至 50%。当使用甘氨酸铜并添加碳酸钾作碱, 120 °C 反应 24 h, 反应收率提高至 69.5%, 相对于文献[13]以 DIPEA 为碱, 150 °C 反应 48 h, 缩短了反应时间, 取得了较好的实验结果。

#### 2.4 4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺 (VIII) 的合成

文献[5]采用 Pd/C 和氢气还原硝基, 为简化操作, 本课题组曾使用 Pd 质量分数 5% 的 Pd/C 和质量分数 85% 的水合肼还原硝基, 取得了较好的实验结果<sup>[17]</sup>。延续该方法, 使用 Pd/C 和水合肼还原化合物 (VII) 得到化合物 (VIII)。该反应具有反应温和、操作简单和反应废弃物较少的优点<sup>[18]</sup>。YIN 等<sup>[6]</sup>以四氢呋喃为溶剂, 使用 Pd/C 和氢气还原硝基需反应 15 h, 在本实验中以乙醇作溶剂, 室温下滴加水合肼, 回流反应 6 h 得到化合物 VIII, Pd/C 可回收重复利用 3 次, 反应收率 78.8%。

#### 2.5 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)噻唑三氟甲磺酸盐 (XX) 的合成

文献[6-7]均采用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇与 1,1'-(硫代羰基)-二咪唑为原料在二氯甲烷溶剂中反应 17 h 得到 4,4-二甲基-2-噻唑烷硫酮。1,1'-(硫代羰基)-二咪唑价格较贵, 反应中脱去两分子的咪唑, 原子经济性差。在查阅文献的基础上, 发现可使用廉价的二硫化碳为原料合成化合物 (XIX)。

TEWARI 等<sup>[19]</sup>使用甲苯为溶剂, 室温不加碱反应 3 h 后, 在 NaOH 水溶液中 100 °C 下反应 1 h, 以 38% 的收率得到目标产物 XIX; DELAUNAY 等<sup>[20]</sup>使用二氯甲烷作溶剂, 加入三乙胺为碱并反应 12 h 得到中间体 XXIII, 之后中间体 XXIII 在四氢呋喃和氢氧化钠溶液的混合溶剂中回流环合, 得到目标产物, 收率 60%。由于二硫化碳沸点低 (46 °C), 易挥发, 参考 WU 等<sup>[21]</sup>报道的低温下反应的方法, 50 °C 下, 以碳酸钾为碱, 乙醇作溶剂, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用下反应 1 h 得到目标产物 XIX。在实验中通过 2-氨基-2-甲基-1-丙醇和二硫化碳在乙醇中, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用下反应 1 h, 合成 4,4-二甲基-2-噻唑烷硫酮, 收率 79.7%, 降低了反应成本, 节省了反应时间。

首先, 2-氨基-2-甲基-1-丙醇与二硫化碳反应生成中间体 XXIII, 然后在碱性条件下环合得到化合物 XIX。当使用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 进行环合时, 中间体 XXIII 先被 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化生成中间体 XXIV, 再环合生成化合物 XIX, 能够缩短反应时间, 提高反应收率, 反应机理如图

4 所示。而后化合物 XIX 与三氟甲磺酸甲酯在二氯甲烷中室温反应得到化合物 XX, 经改进后两步收率 68.6%。

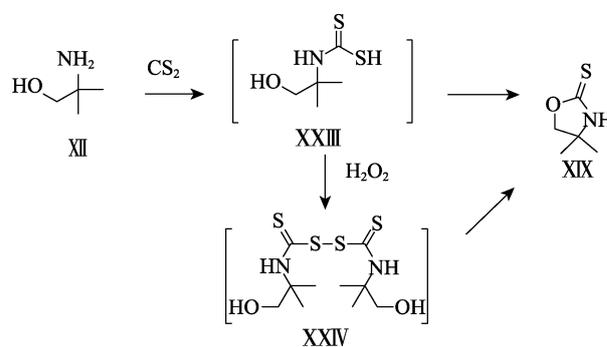


图4 以二硫化碳为原料合成化合物 (XIX) 的反应机理  
Fig. 4 Reaction mechanism of synthesis of compound XIX from CS<sub>2</sub>

#### 2.6 妥卡替尼的合成

在上述中间体合成研究的基础上, 化合物 IX 和 DMF-DMA 在 100 °C 下无溶剂反应 4 h, 以 85.6% 的收率得到化合物 X。化合物 X 和化合物 VIII 以乙酸作溶剂经两分子间环合生成噻唑啉环, 得到化合物 XVII, 收率 78.1%。使用水合肼还原化合物 XVII 的硝基, 得到化合物 XVIII。

最后, 化合物 XX 和化合物 XVIII 反应得到妥卡替尼。YIN 等<sup>[6]</sup>使用价格较贵的碳酸铯作碱催化此反应发生, 在 125 °C 下反应 20 h 得到妥卡替尼。考虑到碱在体系中的溶解性及经济性, 本研究使用廉价的三乙胺作碱, 可以在 80 °C 下反应 24 h 得到妥卡替尼。重结晶收率为 62.8%, HPLC 纯度达 99.08%。

### 3 结论

(1) 开发了一种合成关键中间体 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶 (VII) 的方法。以 2-氨基-4-氯吡啶为原料, 经过缩合和取代反应得到化合物 XXI, 而后以三氟乙酸酐为脱水剂发生环合反应得到中间体 7-氯[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶 (XXII)。随后化合物 XXII 通过乌尔曼反应与 2-甲基-4-硝基苯酚偶联得到化合物 VII。探讨了催化剂种类对反应的影响, 以甘氨酸铜作催化剂, 碳酸钾作碱, DMF 中反应 24 h, 可以 69.5% 收率得到化合物 VII。

(2) 以 Pd/C 和水合肼对硝基进行还原, 得到 4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯胺 (VIII) 和 N<sup>4</sup>-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-噻唑啉二胺 (XVIII)。

(3) 使用更价廉的二硫化碳代替 1,1'-(硫代羰基)-二咪唑与 2-氨基-2-甲基-1-丙醇反应制备 4,4-二甲基-2-噻唑烷硫酮 (XIX), 具有操作简便, 成本

低的优点。然后与三氟甲磺酸甲酯室温下反应得到 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)噁唑三氟甲磺酸盐 (XX), 两步反应收率 68.6%。

(4)  $N^4$ -[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-7-氧基)苯基]-4,6-噁唑啉二胺和 4,5-二氢-4,4-二甲基-2-(甲硫基)噁唑三氟甲磺酸盐在 DMF 中, 以三乙胺为碱反应得到妥卡替尼, 收率 62.8%, HPLC 纯度 99.08%。

#### 参考文献:

- [1] LEE A. Tucatinib: First approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(10): 1033-1038.
- [2] SHAH M, WEDAM S, CHENG J, *et al.* FDA approval summary: Tucatinib for the treatment of patients with advanced or metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2021, 27(5): 1220-1226.
- [3] FARES J, KANOJIA D, RASHIDI A, *et al.* Landscape of combination therapy trials in breast cancer brain metastasis[J]. *Cancer*, 2020, 147(7): 1939-1952.
- [4] MURTHY R K, LOI S, OKINES A, *et al.* Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382(7): 597-609.
- [5] LYSSIKATOS J P, MARMSATER F P, ZHAO Q, *et al.* ErbB inhibitors: WO2007059257[P]. 2007-05-24.
- [6] YIN L, MAO Y J, LIU Y W, *et al.* New synthetic route to tucatinib[J]. *Synthesis*, 2019, 51(13): 2660-2664.
- [7] ZHANG T J (张天军), GAO J L (高军龙). New synthetic process of tucatinib[J]. *Shandong Chemical Industry (山东化工)*, 2020, 49(5): 25-28.
- [8] GRAY N S, JANG J C, JANNE P, *et al.* Cyano quinoline amide compounds as HER2 inhibitors and methods of use: WO2019241715[P]. 2019-12-19.
- [9] ZHANG H (张海), ZHONG Q (钟强), LIU Z W (刘志威), *et al.* Preparation method of tucatinib: CN112159404[P]. 2020-10-16.
- [10] AYOTHIRAMAN R, BANDARU D, PARANTHAMAN R, *et al.* T3P-mediated N—N cyclization for the synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridines[J]. *Organic Process Research & Development*, 2019, 23(11): 2510-2515.
- [11] ELWAIE T A, ABBAS S E, ALY E I, *et al.* HER2 kinase-targeted breast cancer therapy: Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* evaluation of novel lapatinib congeners as selective and potent HER2 inhibitors with favorable metabolic stability[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 63(24): 15906-15945.
- [12] CHEN N, HUANG Z Y, XU J X, *et al.* Thorpe-Ingold effect in the reaction of vicinal amino primary alcohol hydrogen sulfates and carbon disulfide[J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(41): 7971-7976.
- [13] YIN L F (尹灵峰), MAO Y J (郝勇军), ZHAO Z W (赵智伟), *et al.* Preparation method of irbinitinib and intermediate: CN109942576[P]. 2019-06-28.
- [14] VERMA S, KUMAR N, JAIN, S L. Copper(II) *trans*-bis(glycinato): An efficient heterogeneous catalyst for cross coupling of phenols with aryl halides[J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(35): 4665-4668.
- [15] CHENG Y J (成宜娟), SUN L P (孙丽萍). Research progress towards copper-catalyzed coupling reactions for C—N bonds and C—O bonds[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry(有机化学)*, 2013, 33(5): 877-890.
- [16] MA D W, ZHANG Y D, YAO J C, *et al.* Accelerating effect induced by the structure of  $\alpha$ -amino acid in the copper-catalyzed coupling reaction of aryl halides with  $\alpha$ -amino acids. Synthesis of benzolactam-V8[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120(48): 12459-12467.
- [17] ZHANG H H, AN Y L, ZHAO S Y, *et al.* An improved procedure for the preparation of apraclonidine hydrochloride[J]. *Organic Preparations and Procedures International*, 2016, 48(5): 401-404.
- [18] ZHANG Z X (张竹霞), LYU R W (吕荣文), ZHANG K K (张珂珂), *et al.* Reduction of aromatic nitro compounds with hydrazine hydrate[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2001, 18(4): 239-242.
- [19] TEWARI N, NAIR D, NIZAR H, *et al.* An improved process for the preparation of 4,4-dimethylloxazolidine-2-thione[J]. *Organic Process Research & Development*, 2007, 11(3): 466-467.
- [20] DELAUNAY D, TOUPET L, CORRE M L, *et al.* Reactivity of  $\beta$ -amino alcohols with carbon disulfide study on the synthesis of 2-oxazolidinethiones and 2-thiazolidinethiones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60(20): 6604-6607.
- [21] WU Y K, YANG Y Q, HU Q. A facile access to chiral 4-isopropyl-, 4-benzyl-, and 4-phenyloxazolidine-2-thione[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69(11): 3990-3992.
- [31] YANG M, TIAN P, WANG C, *et al.* A top-down approach to prepare silicoaluminophosphate molecular sieve nanocrystals with improved catalytic activity[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(15): 1845-1847.
- [32] XIN M D (忻睦迪), XING E H (邢恩会), OUYANG Y (欧阳颖), *et al.* Influence of status of Zn species in Zn/ZSM-5 on its catalytic performance[J]. *Petroleum Processing and Petrochemicals (石油炼制与化工)*, 2019, 50(12): 42-50.
- [33] LONG H Y, JIN F Y, XIONG G, *et al.* Effect of lanthanum and phosphorus on the aromatization activity of Zn/ZSM-5 in FCC gasoline upgrading[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2014, 198: 29-34.
- [34] YAO J H, RONG Y Z, GAO Z Y, *et al.* Metal-organic framework-assisted synthesis of Zr-modified SAPO-34 zeolites with hierarchical porous structure for the catalytic transformation of methanol to olefins[J]. *Catalysis Science & Technology*, 2022, 12: 894-905.
- [35] SUN Q M, MA Y H, WANG N, *et al.* High performance nanosheet-like silicoaluminophosphate molecular sieves: Synthesis, 3D EDT structural analysis and MTO catalytic studies[J]. *Journal of Materials Chemistry A*, 2014, 2(42): 17828-17839.
- [36] ZHU Y Z, CHUAH G, JAENICKE S. Al-free Zr-zeolite beta as a regioselective catalyst in the meerwein-ponndorf-verley reaction[J]. *Chemical Communications*, 2003, (21): 2734-2735.
- [37] PANIAGUA M, MORALES G, MELERO J A, *et al.* Understanding the role of Al/Zr ratio in Zr-Al-Beta zeolite: Towards the one-pot production of GVL from glucose[J]. *Catalysis Today*, 2021, 367: 228-238.
- [38] HUANG Y X, MA H F, XU Z Q, *et al.* Role of nanosized sheet-like SAPO-34 in bifunctional catalyst for syngas-to-olefins reaction[J]. *Fuel*, 2020, 273: 117771.
- [39] HUANG Y X, MA H F, XU Z Q, *et al.* Utilization of SAPO-18 or SAPO-35 in the bifunctional catalyst for the direct conversion of syngas to light olefins[J]. *RSC Advances*, 2021, 11(23): 13876-13884.
- [40] SU J J, LIU C, LIU S L, *et al.* High conversion of syngas to ethene and propene on bifunctional catalysts via the tailoring of SAPO zeolite structure[J]. *Cell Reports Physical Science*, 2021, 2(1): 100290.
- [41] WANG S, WANG P F, SHI D Z, *et al.* Direct conversion of syngas into light olefins with low CO<sub>2</sub> emission[J]. *ACS Catalysis*, 2020, 10(3): 2046-2059.
- [42] SU J J, WANG D, WANG Y D, *et al.* Direct conversion of syngas into light olefins over zirconium-doped indium(III) oxide and SAPO-34 bifunctional catalysts: Design of oxide component and construction of reaction network[J]. *ChemCatChem*, 2018, 10(7): 1536-1541.

(上接第 1880 页)