



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117683052 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 12

(21) 申请号 202311674996.X

(22) 申请日 2023.12.07

(71) 申请人 上海相辉医药科技有限公司

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路128号11
号楼D座313室

(72) 发明人 梁永宏 黄建宜

(51) Int. Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

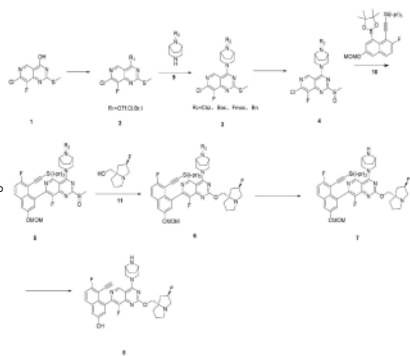
权利要求书4页 说明书7页

(54) 发明名称

一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法

(57) 摘要

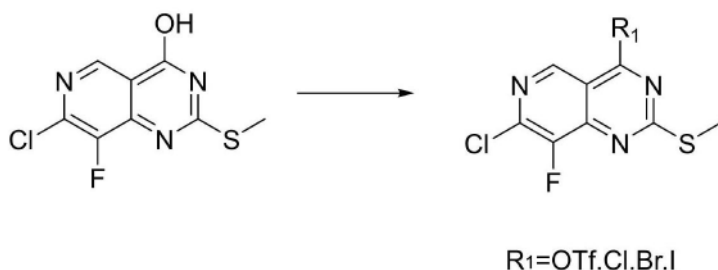
本发明属药物化学合成技术领域,具体为一种KRASG12D抑制剂MRTX1133的制备方法。本发明合成方法反应步骤为:由原料7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶-4-醇经卤化、取代、氧化、suzuki偶联反应得到关键中间体5,再与((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(11)反应得到化合物6,最后脱氨基保护基、甲氧基甲醚保护基和三丁基硅烷得到目标化合物



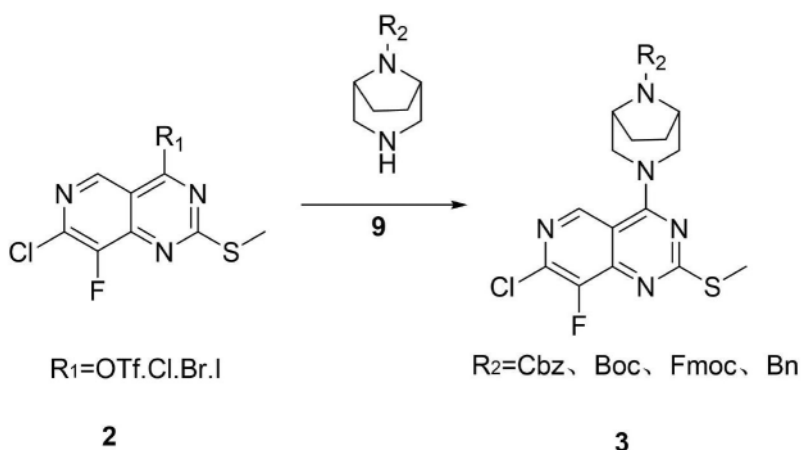
CN 117683052 A

1. 一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,具体步骤为:

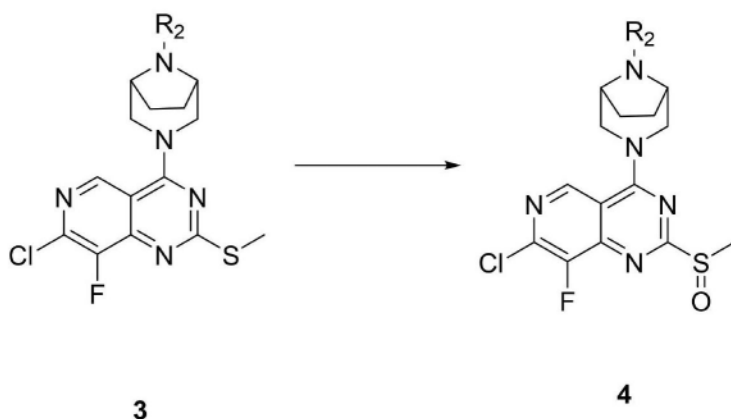
(1) 由原料7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶-4-醇,羟基被卤素或者三氟甲磺酸酯基取代得到4-卤代-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶或者7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯;



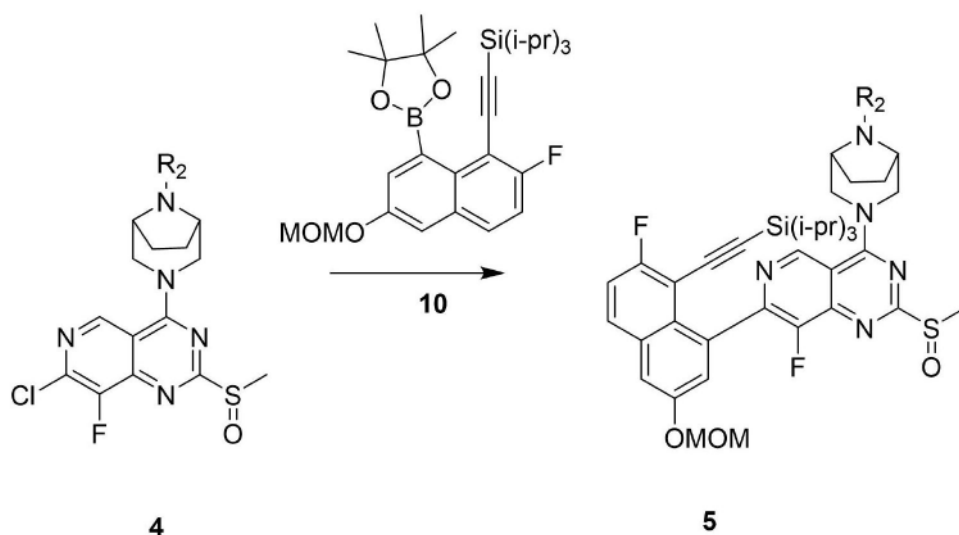
(2) 化合物2与含有不同保护基的3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷类化合物9在碱性条件下发生取代反应得到化合物3;



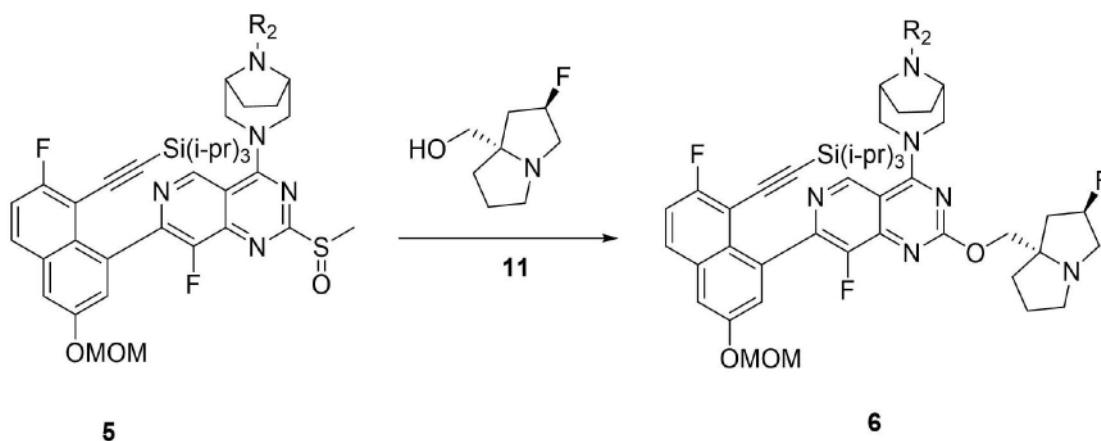
(3) 化合物3经氧化得到甲基亚磺酰基吡啶并[4,3-D]嘧啶类化合物4;



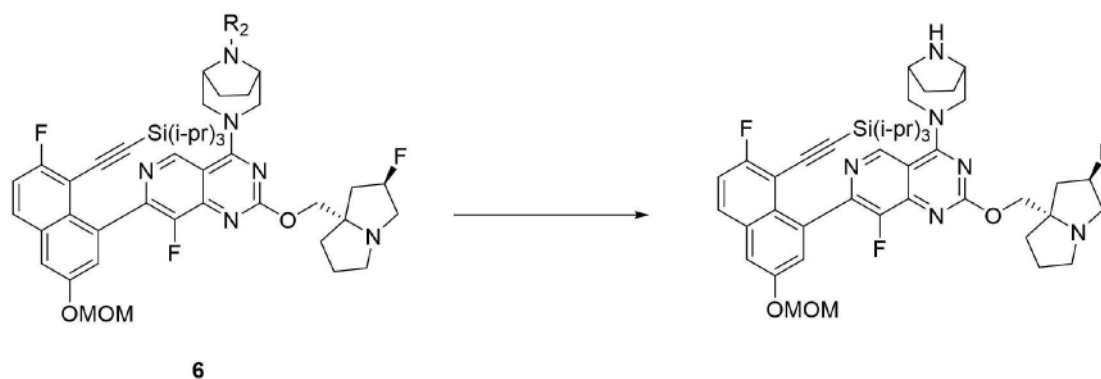
(4) 化合物4与((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷经过suzuki偶联反应得到化合物5;



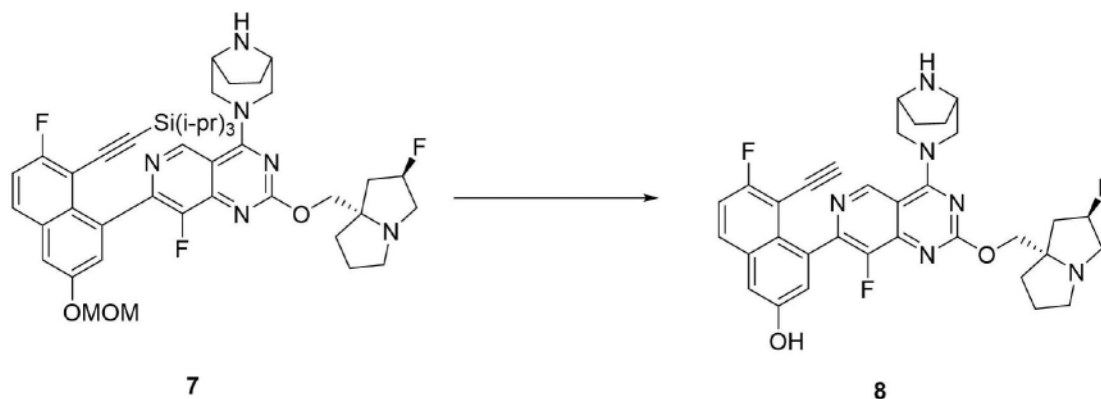
(5) 化合物5与((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇反应得到化合物6;



(6) 化合物6在酸性条件下脱氨基保护基得到化合物3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟六氢-1H-吡咯嗪-7a-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯;



(7) 最后水解脱甲氧基甲醚保护基和三丁基硅烷得到目标化合物MRTX1133(8)



2. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(1)中化合物(2) $R_1=OTf$ 、Cl、Br、I中的一种;步骤(2)中化合物(9) $R_2=Cbz$ 、Boc、Fmoc、Bn中的一种。

3. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(1)中,反应温度选自50-120℃,时间选自0-10h,溶剂选自乙醇、丙酮、甲醇、二氯甲烷、水、甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N,N-二异丙基乙胺中的一种或几种,卤化试剂选自氢卤酸,三卤化磷,五卤化磷,二氯亚砷中的一种,纯化可以选过滤时洗涤滤饼、过柱、打浆或者重结晶。

4. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,反应温度选自10-200℃,时间选自0-72h,溶剂选自N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷等中的一种或几种。碱剂选自碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、氯化钠等中的一种或几种。纯化可以选过滤时洗涤滤饼、过柱、打浆或者重结晶。

5. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(3)中,反应温度选自25-70℃,时间选自0-24h,溶剂选自甲醇、二氯甲烷、乙醇、水、甲腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等中的一种或几种。氧化剂选自过氧化叔丁基、双氧水、氧气、 N_2O_4 、 $NaIO_4$ 等中的一种或几种。催化剂选自氧化铝、 $Ti(OiPr)_4$ 、亚硒酸、二氧化硒等中的一种或几种。纯化可以选过滤时洗涤滤饼、过柱、打浆或者重结晶。

6. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(4)中,suzuki偶联反应的反应温度选自10-200℃,反应时间选自0-72h,溶剂选自乙醚、乙腈、THF、DMF、DME、1,4-二氧六环、 H_2O 、NMP、DMA、DMSO、苯、甲苯中的一种或者几种。反应所用的催化剂可选自为双(三苯基膦)-二氯化钯、二(三苯基膦)二茂铁二氯化钯、二(三苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷复合物、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $pd(dppe)Cl_2$ 、四三苯基磷钯、二(三苯基膦)二茂铁二氯化镍中的一种或几种,化合物的0.01%-20%(M/M摩尔比),反应中所用的碱选自三乙胺、乙二胺、二异丙基乙胺、咪唑、哌啶、吡啶、 $CsCO_3$ 、 $KOAc$ 、 $NaOAc$ 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Li_2CO_3 、 $tBuOK$ 、 $tBuONa$ 、 K_3PO_4 、 $NaOH$ 、 KOH 、 $Ba(OH)_2$ 中的一种。用量的1-10倍(M/M摩尔比)。纯化可以选自过柱、打浆或者重结晶。

7. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤(5)中,反应温度选自10-200℃,溶剂选自乙腈、THF、1,4-二氧六环、 H_2O 、DMSO、DCM、1,2-二氯乙烷中的一种或者几种。纯化可以选过滤时洗涤滤饼、过柱、打浆或者重结晶。

8. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法,其特征在于,步骤

(6) 中, 中反应温度选自0-100℃, 溶剂选自乙醚、乙腈、THF、DMF、DME、1,4-二氧六环、H₂O、NMP、DMA、DMSO、苯、甲苯、氯苯、二苯甲醚、二甲苯、DCM、1,2-二氯乙烷中的一种或者几种。酸选自三氟乙酸、乙酸、盐酸、硫酸等中的一种或几种。纯化可以选过滤时洗涤滤饼、过柱、打浆或者重结晶。

9. 如权利要求1所述的一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法, 其特征在于, 步骤(7) 中, 反应温度选自20-30℃, 溶剂选自二氯甲烷、三氟化硼乙醚、叔丁醇、异丙醇、甲醇、四氢呋喃、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺中的一种或者几种。

一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学合成领域,涉及一种KRAS G12D抑制剂MRTX1133的新的制备方法。

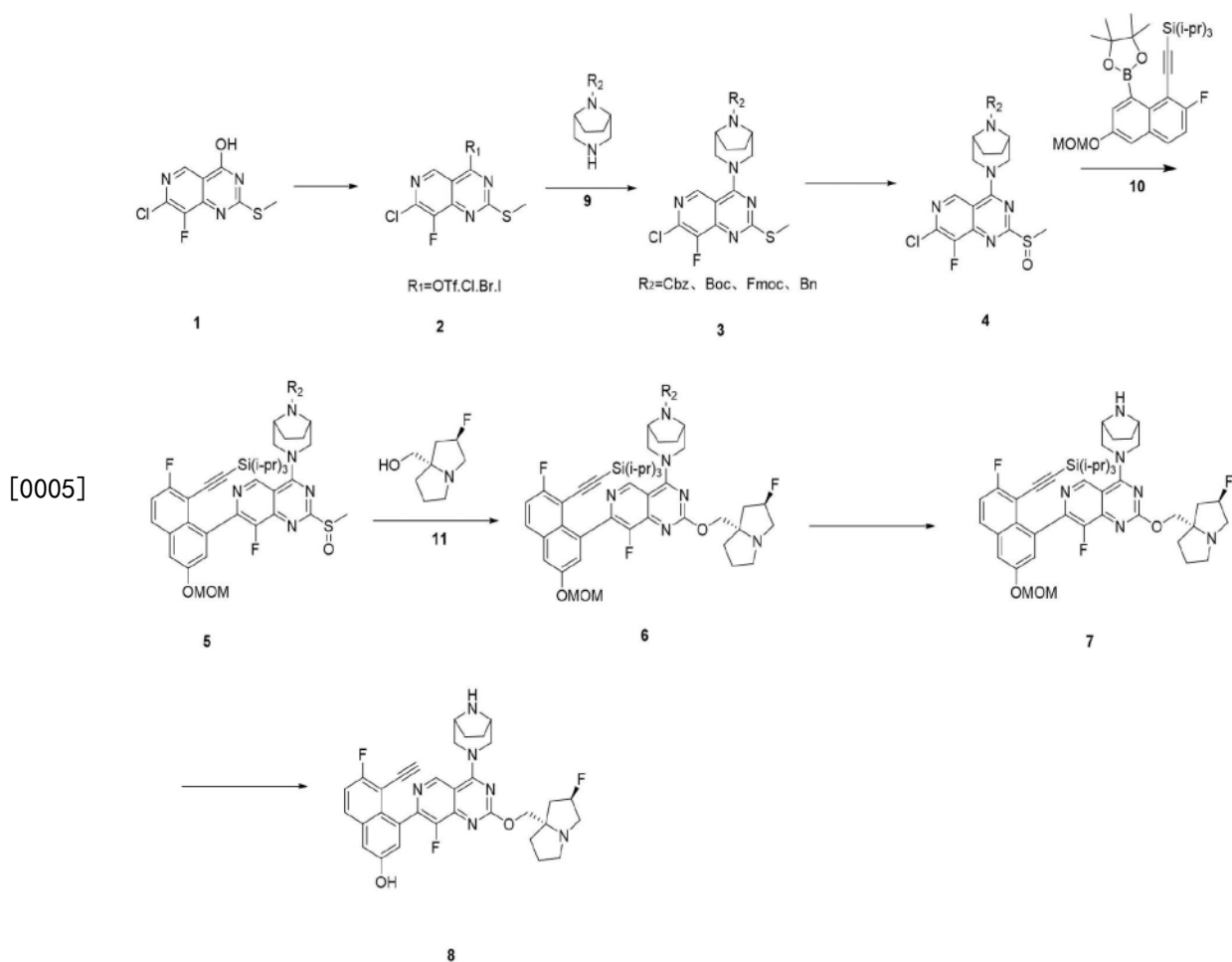
背景技术

[0002] 尽管免疫检查点抑制剂在很多实体瘤里获得了进展,但是免疫检查点抑制剂对胰腺癌作用不明显,迄今为止的临床试验未能发现有患者获益。这主要是胰腺癌具有独特的肿瘤微环境,这种微环境会对免疫系统产生抑制,而且也缺乏肿瘤浸润效应T细胞。另外一个原因是胰腺癌90%是KRAS基因突变,大部分的KRAS基因突变是G12D位点(占比40%),这就导致目前KRAS基因的靶向药AMG510作用不显著几十年来,突变KRAS一直被认为是治疗多种癌症的诱人药物靶点。KRASG12D是最常见的KRAS突变,然而,KRAS对GDP/GTP的高亲和力以及缺乏其他明显的结合口袋,大大降低了对KRAS的药效。同时与KRASG12C不同,KRASG12D缺乏靠近开关II结合袋的活性残基(使蛋白质能够进行共价修饰)。因此,需要新的方法来开发具有高亲和力、有药物效力的选择性抑制剂。

[0003] KRAS G12D抑制剂MRTX1133,尽管在动物模型里很成功,但是最后肿瘤还是会又长起来了。然而将KRAS基因G12D的靶向药和免疫检查点抑制剂相互结合,这种治疗可以实现持久的肿瘤消除。并且能显著改善临床前模型动物的生存结果,从而他们启动了一期临床试验。MRTX1133具体的机制就是通过激活癌细胞死亡所需要的Fas通路,这会导致肿瘤中免疫T细胞数量增多,骨髓细胞数量减少。可以改善免疫治疗所需的微环境。研究人员将各种免疫检查点抑制剂与MRTX1133相互结合,取的不错的成效,正在逐步摸索最佳的组合疗法和最恰当的药物剂量。

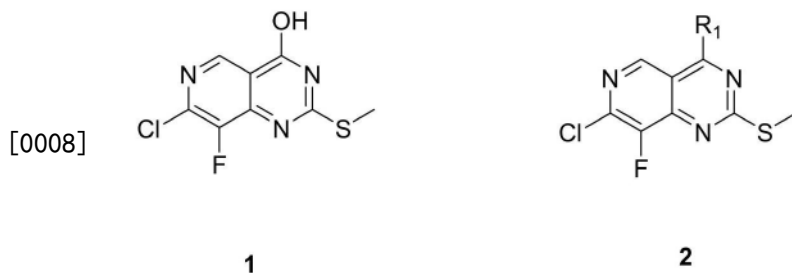
发明内容

[0004] 鉴于上述情况,KRAS G12D抑制剂MRTX1133的制备非常重要。本发明人通过实验研究解决了该化合物的技术问题,其反应路线如下:



[0006] 本发明包括下列步骤:

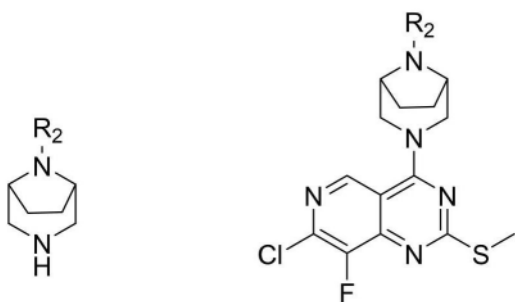
[0007] (a) 由原料7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶-4-醇(1),羟基被卤素或者三氟甲磺酸酯基取代得到4-卤代-7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶或者7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶-4-基三氟甲磺酸酯(2)



[0009] 其中, $R_1 = \text{OTf}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

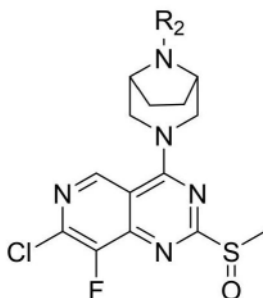
[0010] (b) 化合物(2)与含有不同保护基的3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷类化合物(9)在碱性条件下发生取代反应得到化合物(3)

[0011]

R₂=Cbz、Boc、Fmoc、Bn**9****3**[0012] 其中, R₂=Cbz、Boc、Fmoc、Bn

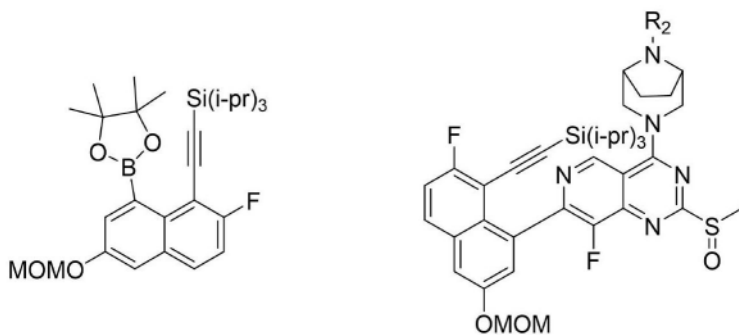
[0013] (c) 化合物(3)经氧化得到甲基亚磺酰基吡啶并[4,3-D]嘧啶类化合物(4)

[0014]

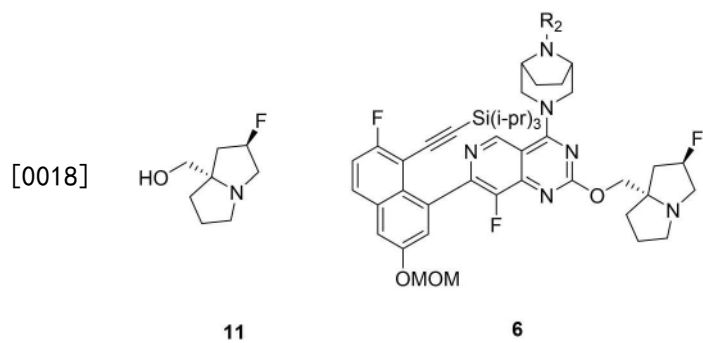
**4**

[0015] (d) 化合物(4)与((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)三异丙基硅烷(10)经过suzuki偶联反应得到化合物(5)

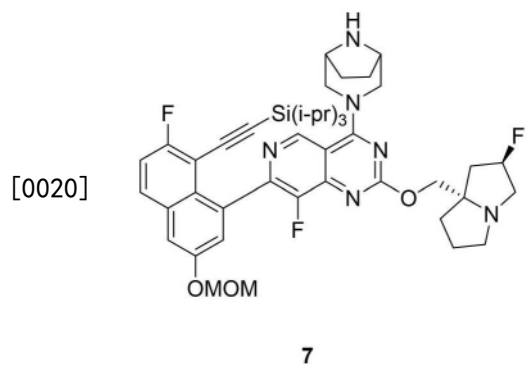
[0016]

**10****5**

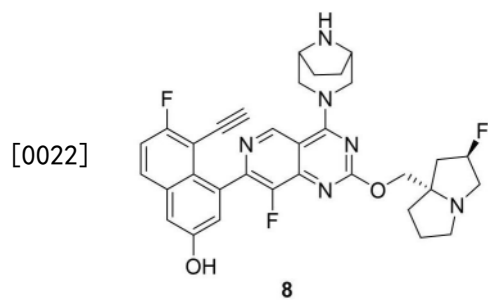
[0017] (e) 化合物(5)与((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(11)反应得到化合物(6)



[0019] (f) 化合物(6)在酸性条件下脱氨基保护基得到化合物(7)



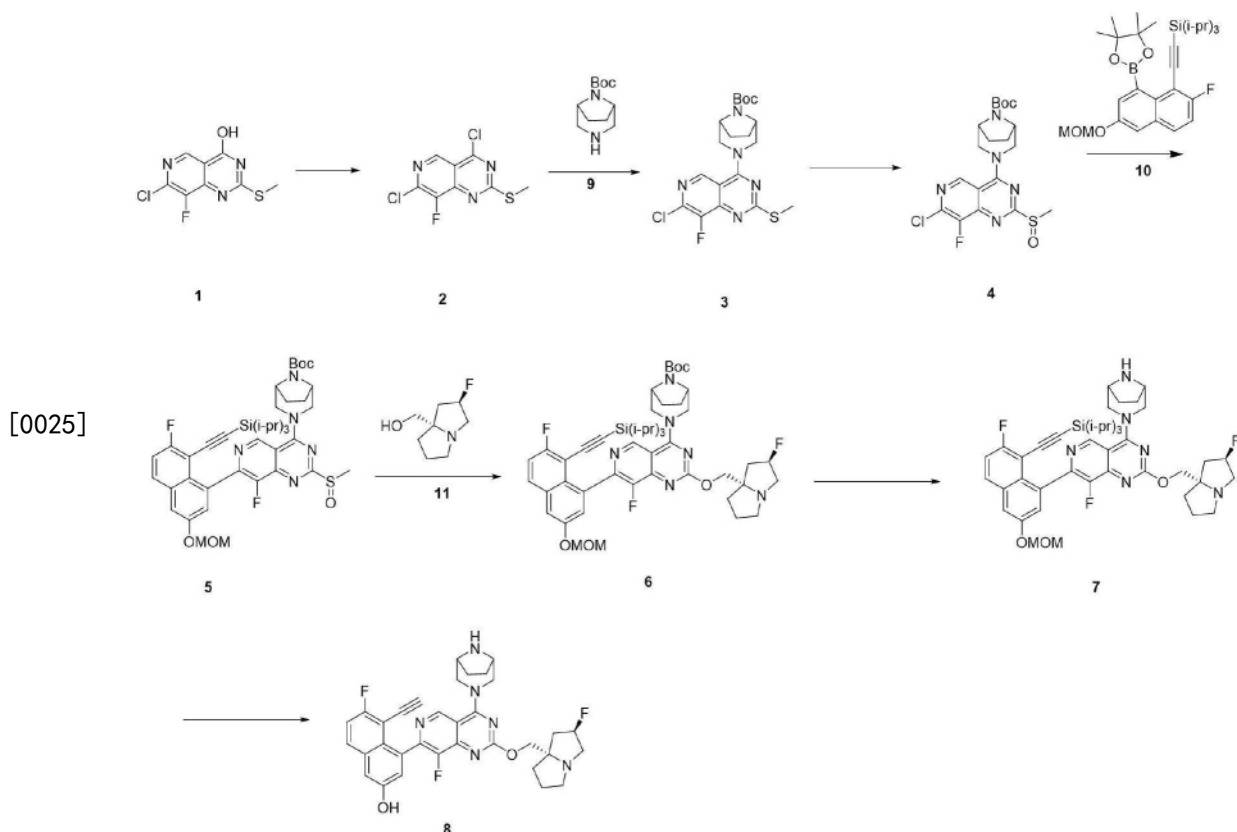
[0021] (g) 最后, 水解脱甲氧基甲醚保护基和三丁基硅烷得到目标化合物MRTX1133 (8)



具体实施例

[0023] 下面通过实施例对本发明做进一步描述说明,但并不因此而限制本发明的内容。

[0024] 实施例1



[0026] 步骤A

[0027] 将化合物7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-醇(840mg,3.42mmol)溶于三氯氧磷(8mL)中,然后加入DIEA(884mg,6.84mmol)加热至90℃反应3小时。反应结束后,冷却至室温,浓缩,除去过量的三氯氧磷。然后将其溶于乙酸乙酯中,依次用饱和盐水和水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗品,直接用于下一步(900mg,产率100%)。LC-MS (ESI): $m/z = 264.1 [M+H]^+$ 。

[0028] 步骤B

[0029] 将4,7-二氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-D]嘧啶(0.73g,2.75mmol)、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(0.55g,2.6mmol)和 K_2CO_3 (0.76g,5.5mmol)溶于NMP(5mL),在80℃下搅拌1小时,然后加入12.5mL H_2O 。过滤收集固体,得到化合物(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.01g,产率89%),LC-MS (ESI): $m/z = 439.9 [M+H]^+$ 。

[0030] 步骤C

[0031] 将化合物(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(0.95g,2.1mmol)、(S)-(-)-1,1'-联-2-萘酚(0.062g,0.21mmol)、二氯甲烷(608mL)、 $Ti(OiPr)_4$ (6.54mL,0.11mmol)和水(7.72mL)加入多颈烧瓶中,在20℃、氮气条件下搅拌1h。在21℃时一次性加入过氧化叔丁基(70%水溶液,2.36mmol);温度升至约40℃,混合物变得完全均匀后。让混合物达到正常室温,搅拌1.5h并过滤。滤饼用醋酸异丙酯冲洗两次(每次3mL),滤饼在过滤器中风干6h以上,得到化合物(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯-甲烷(0.89g,产率88%)。LC-MS (ESI): $m/z = 472 [M+H]^+$ 。

[0032] 步骤D

[0033] 将(1R,5S)-3-(7-氯-8-氟-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯-甲烷(0.85mg,1.810mmol)和 CS_2CO_3 (1.77g,5.440mmol)在二氧六环(75mL)和 H_2O (25mL)中的混合物脱气。然后加入Pd(dppf) Cl_2 (133mg,0.18mmol)和三丁基((2-氟-6-(甲氧基甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)萘-1-基)乙炔基)硅烷(1.31g,2.36mmol),并在 N_2 条件下在100℃搅拌2.5小时。反应结束后,将反应混合物用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用饱和盐水(50mL×2)洗涤,用 Na_2SCri 干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物通过柱层析纯化,得到(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(720mg,产率47%)。LC-MS(ESI): $m/z=848.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0034] 步骤E

[0035] 在0℃条件下,将((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲醇(1g,6.28mmol)溶于四氢呋喃(100mL)溶液中并加入氢化钠(0.5g,12.5mmol),在搅拌10分钟后,加入(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(甲基亚磺酰基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(2.14g,2.52mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。反应用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。粗品经硅胶柱层析纯化,得(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(1.67g,产率70%)。LC-MS(ESI): $m/z=943.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0036] 步骤F

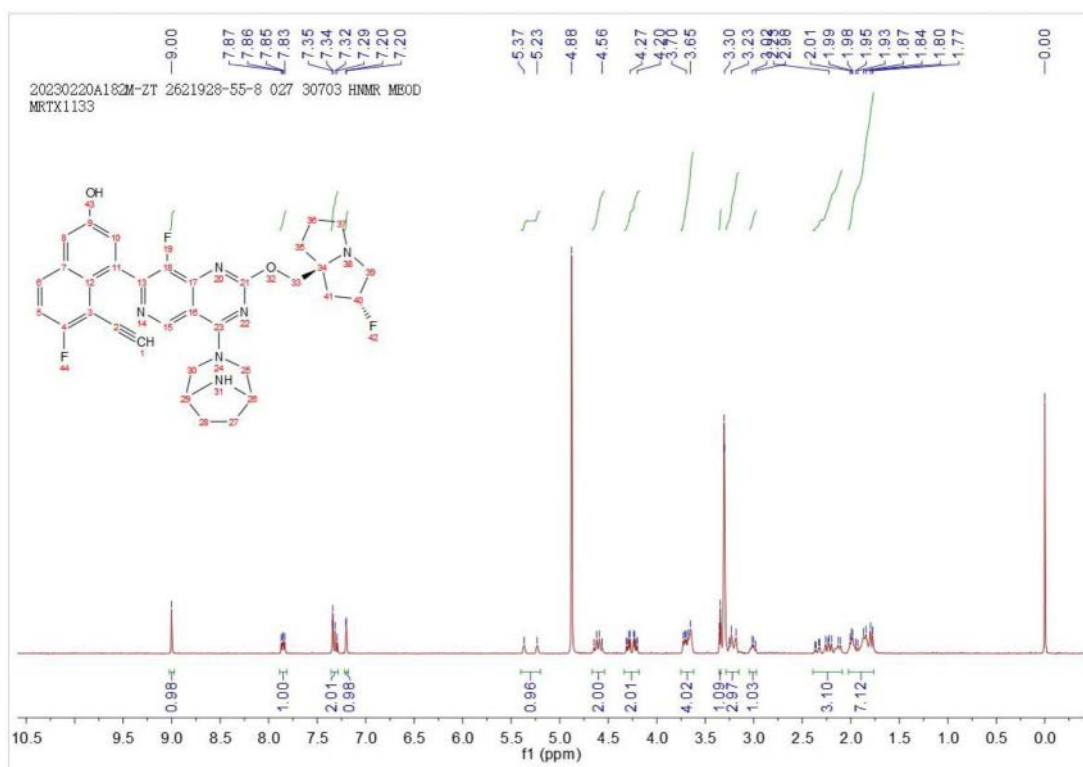
[0037] 将(1R,5S)-3-(8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(0.94g,1mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)加入三颈瓶中,随后加入三氟乙酸(0.12g,1.1mmol),所得混合液室温搅拌10小时,反应结束后用碳酸氢钠溶液淬灭(1mL),随后用二氯甲烷(1.5mL×2)萃取,所得有机相经碳酸氢钠洗涤,无水硫酸镁干燥,浓缩得到4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.76g,产率90%)。LC-MS(ESI): $m/z=842.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0038] 步骤G

[0039] 在 N_2 条件下,将4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-8-氟-7-(7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三丁基硅基)乙炔基)萘-1-基)-2-(((2R,7aS)-2-氟四氢-1H-吡咯嗪-7a(5H)-基)甲氧基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(222mg,264pmol)溶于DMF(1mL)并加入 CsF (40.13mg,264pmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,通过HPLC纯化混合物,得到目标化合物MRTX1133(33mg,产率21%)。LC-MS(ESI): $m/z=600.6[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 9.00,7.87-7.83(m,1H),7.35-7.29(m,2H),7.20(s,1H),5.37-5.23(d,1H),4.88-4.62(m,

2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.35-3.18 (m, 4H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.37-2.11 (m, 3H), 2.01-1.77 (m, 7H)。

[0040]



[0041] 实例仅用于说明本发明的实施方式,但本发明不仅仅局限于上述实例。在不脱离本发明精神和范围的前提下,本发明还会有各种变化和改进,这些变化和改进都落入要求保护的本发明范围内,本发明要求保护范围由权力要求书及其等效物界定。