

【应用合集】No. 18 | 含有 SiliaMetS Thiol 清除 Pd 过程的 GSK973

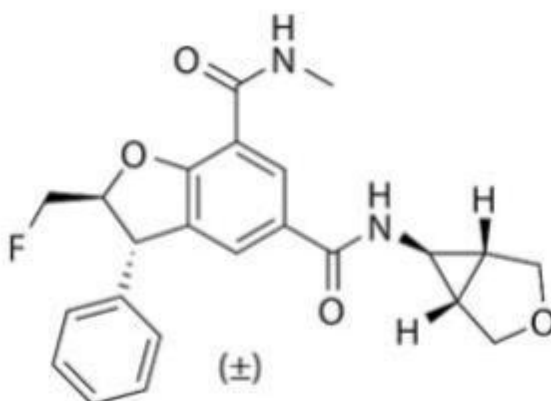
改进合成路线及放大

改进的 GSK973 的合成路线

BET(Bromodomain and extraterminal domain)家族蛋白在基因的转录调控中 起重要作用。目前，使用 BET 抑制剂探索癌症治疗的可能是一个十分热门的研究领域。GSK973 就是这样一种抑制剂，因此目前用于肿瘤试验临床疗效和安全性研究的 GSK973 需求量很大。为了改进其大体量生产时的合成路线，GSK 的研究团队加入了使用 SiliaMetS Thiol 去除残留 Pd 催化剂的纯化步骤。

GSK 的研究团队一直在致力于改进 GSK973 的合成路线(图 1)，以适用于大规模的合成，为肿瘤试验的临床前疗效和安全性研究提供足够的材料。GSK973 是一种第二溴结构域 (Second Bromodomains) 的抑制剂。

图 1: GSK973 - BET 蛋白中溴结构域的高选择性抑制剂，在癌症研究中呈现重要作用



总结来说，这项研究的目的是：

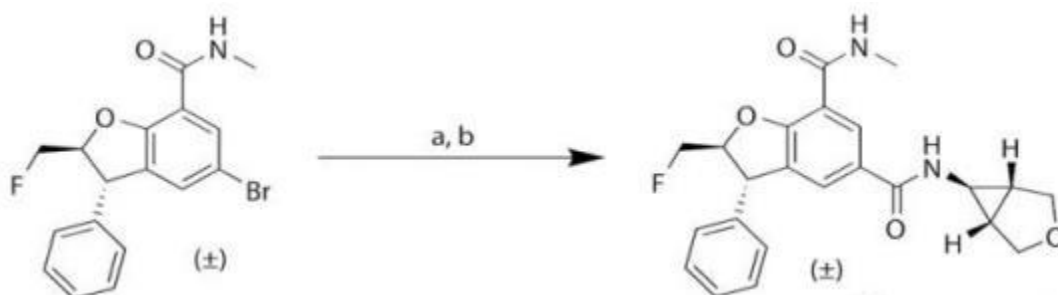
- 减少反应步数(从 10 到 7)

- 通过溶剂的改变和使用量的减少，将合成转变为更环保的过程
 - 提高合成的可靠性和可放大性
 - 提高整体产量(从 10%提高到 25%) 小 Si SiliCycle 上海
- 2023-05-16 10:00 发表于上海
- 降低对大规模生产时使用 Flash 柱的依赖

其中一个目标是减少反应步骤。羰基化/皂化/酰胺偶联这一系列反应被一个一步 氨基羰基化取代。基于先前使用氨基羰基化优化的另一种目标化合物的一组条件，研究人员在进行放大生产之前，在 300mg 的规模上使用了之前的条件并调整了一些适用于合成 GSK973 的参数。这些调整始终与 GSK 的绿色化学指导方针相符。并最终在 在小规模生产中获得了良好的产量。

当放大生产时，由于化合物在所用溶剂(醋酸正丁酯)中的溶解度有限，转化率较低。因此将溶剂转为 1,4-二氧六环，并增加催化剂投入比，成功地将原料转化率提升为 100%，在 5g 的批产上目标产物单独的收率为 87%，45g 批产时收率为 95%。

图 2: 合成和纯化 GSK973 的反应条件。a) CO (1atm), 5 mol % Pd(OAc)₂, 5 mol % Xantphos, 1.3 equiv 盐酸胺, 2.5 equiv 2,6-二甲基吡啶, 1,4-二氧六环, 85°C, 16 h, 95%; b) 42% w/w SiliaMetS Thiol, CH₂Cl₂/MeOH, 室温, 然后在 EtOAc 中打浆, 83%



虽然在此步骤中获得的产品最初是通过 **Flash** 柱纯化的，但在更大规模的生产上，可以通过使用 **SiliaMetS Thiol** 清除残留的 **Pd** 催化剂来避免 **Flash** 柱的使用。只需要对收集的产物进行简单的研磨、过滤和真空浓缩，最终就可得到收率为 **83%**，纯度超过 **99%** 的产物。两种对映体(图 1 中±)最终通过制备型的手性 **HPLC** 得以分离，最终得到足够多的材料可用于之后的体内功效和毒理学研究。

参考文献: Alder, C. et al. *Org. Process Res. Dev.* 2022, 26, 365 - 379