文章编号:1674-2869(2024)01-0001-06

塞普替尼合成路线综述

陈 龙[1],胡 伟[1],黄 璐[*2,3],范昭泽[*1]
1. 武汉九州钰民医药科技有限公司,湖北 武汉 430071;
2. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205;
3. 武汉大学药学院,湖北 武汉 430072

摘 要:塞普替尼是一种高选择性的转染重排(RET)酪氨酸激酶抑制剂,是全球首个获批上市的专门针对携带RET基因突变的癌症患者的靶向药。对塞普替尼及其中间体的合成路线进行了综述,对7条塞普替尼合成路线进行了对比分析,通过对比收率、工艺危险性和产业化可行性,提出分别以3-溴-5-甲氧基吡啶、3,5-二溴吡啶和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯为起始原料的3条合成路线更具有工业化生产前景,与其他合成路线相比,该3条合成路线的工艺原料易得,操作简单,收率高,成本低。

关键词:塞普替尼;转染重排酪氨酸激酶抑制剂;合成路线;靶向药
中图分类号:R914.5 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202204017

Review of synthetic routes of selpercatinib

***CHEN Long*[1], *HU Wei*[1], *HUANG Lu*[*2,3], *FAN Zhaoze*[*1]**
1. Wuhan Jiuzhou Yumin Pharmacutical Technology Co., Ltd, Wuhan 430071, China;
2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
3. School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Abstract: Selpercatinib is a rearranged during transfection (RET) tyrosine kinase inhibitor with high selectivity, and is the first approved targeted drug specifically for cancer patients with RET gene mutations in the world. This article reviews the synthetic routes of selpercatinib and its intermediates, and makes a comparative analysis of seven synthetic routes of selpercatinib, and compares the yield, process hazards, and industrial feasibility. It is proposed that the three synthetic routes starting from 3-bromo-5-mrthoxypyridine, 3, 5-dibromopyridine and 3-(4, 4, 5, 5-tetramethyl-1, 3, 2-dioxaborolan-2-yl) -3-azabicyclo [3.1.1] heptane-6-carboxylate respectively are more suitable for industrial production. Compared with the other four synthetic routes, these three synthetic routes have the advantages of available raw materials, simple operation, high yield and low cost.

Keywords: selpercatinib; rearranged during transfection tyrosine kinase inhibitor; synthetic route; targeted drug

抗癌药物不断被发现,在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用[1]。肿瘤的靶向治疗是一种针对特定靶向位点的细胞分子水平的治疗方式[2]。2022年7月19日,Eli Lilly公司宣布,全球首个高选择性的转染重排(rearranged during transfection, RET)酪氨酸激酶抑制剂(RET抑制剂)靶向药物

收稿日期:2022-04-20
基金项目:武汉东湖国家自主创新示范区2021年度"3551光谷人才计划"项目(武新管人才[2021]3号)
作者简介:陈 龙,硕士,助理研究员。Email:chenlong@ymbio-pharma.com
***通信作者**:黄 璐,博士,高级工程师。Email:47153437@qq.com
范昭泽,博士,高级工程师。Email:fanzhaoze@ymbio-pharma.com
引文格式:陈龙,胡伟,黄璐,等. 塞普替尼合成路线综述[J]. 武汉工程大学学报,2024,46(1):1-6.

塞普替尼(selpercatinib,**1**)获准在中国海南博鳌超级医院用于临床急需,该药物为RET融合阳性的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和甲状腺癌(thyroid cancer)患者在"先行先试"的政策条件下提供了新的治疗选择[3]。

塞普替尼研发代号为LOXO-292、LY352772,英文化学名为6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4{6-[6-[(6-methoxypyridin-3-yl) methyl]-3, 6-diazabicyclo [3.1.1] heptane-3-yl] pyridin-3-yl} pyrazolo[1,5-α] pyridine-3-carbonitrile,中文化学名为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]庚烷-3-基)吡啶-3-基]吡啶-3-基}吡唑[1,5-α]吡啶-3-甲腈,中文别名为赛哌替尼、塞普替尼、塞帕替尼、色普替尼、色普卡替尼等,其原研为美国Array生物制药(Array BioPharma)公司。2013年7月,Loxo Oncology Eli Lilly公司与Array公司签订多项许可和合作协议,由Loxo公司进行后续研究开发。2020年5月8日,美国FDA批准Eli Lilly公司的口服塞普替尼胶囊(规格40 mg和80 mg,商品名Retevmo)上市,用于治疗:(1)转移性RET融合阳性的NSCLC成人患者;(2)需要系统治疗的晚期或转移性RET突变甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer, MTC)的成人和12岁及以上儿童患者;(3)需要系统治疗并且是放射性碘难治的晚期或转移性RET融合阳性甲状腺癌的成人和12岁及以上儿童患者。塞普替尼是全球首个获得批准上市的专门针对携带RET基因突变的癌症患者的疗法[4-10]。2022年9月30日,Eli Lilly公司的塞普替尼胶囊获得NMPA批准在中国上市(规格为40 mg和80 mg,商品名:睿妥)。

作者根据不同的起始物料和合成工艺综述了塞普替尼的合成路线,汇总的合成路线图见图1。

1 方法A-C

此3种方法均以3-溴-5-甲氧基吡啶(**2**)为起始物料。

1.1 方法A和方法B

方法A出自Array公司提交的PCT国际专利申请WO2018071454A1[11]中所述的合成路线和方法,MENDIOLA等[12-17]分别对方法A的部分或全部路线进行报道;方法B出自Loxo公司和Array公司提交的美国专利申请US20190106438A1[18]所述的合成路线和方法,此外David等[19]对方法B的过程进行报道。

方法A和方法B分别以4-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**10**)、6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**11**)作为关键中间体,依据多条合成路线制备目标化合物塞普替尼(**1**)。化合物**10**和化合物**11**的合成过程相同,都是以3-溴-5-甲氧基吡啶(**2**)为起始物料,通过两条路径合成而来。化合物**10**与化合物**11**为区域异构体,在合成此区域异构体时,反应条件及后续处理基本保持一致。

合成化合物**10**和化合物**11**的过程如下。

路径一:以**2**为起始物料,其与2,4,6-三甲基苯磺酰羟胺(**3**)发生氨基取代反应得到1-氨基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸盐(**4**),所得产物**4**直接与丙炔酸乙酯(**5**)发生环合反应分别得到4-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲酸乙酯(**6a**)或6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲酸乙酯(**6b**),**6a**或**6b**在氢溴酸的作用下水解脱羧而得到4-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶(**7a**)或6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶(**7b**),**7a**或**7b**在三氯氧磷/DMF条件下发生Vilsmeier-Haack甲酰化反应得到4-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛(**8a**)或6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛(**8b**),**8a**或**8b**与盐酸羟胺发生肟化反应得到4-溴-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛肟(**9a**)或6-溴-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛肟(**9b**),**9a**或**9b**经与醋酐反应后得到化合物**10**或化合物**11**。

路径二:以**2**为起始物料,与2,4-二硝基苯氧基胺(**12**)发生胺基取代反应得到中间态产物1-氨基-3-溴-5-甲氧基吡啶-1-鎓-2,4-二硝基苯酚盐(**13**),**13**直接与2-氯丙烯腈(**14**)发生环合反应得到化合物**10**或化合物**11**。

1.1.1 *方法A* 化合物**10**与3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧戊环-2-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(**15**)发生Suzuki偶联反应生成3-(5-(3-氰基-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(**16**),**16**在无水$AlCl_3$的作用下脱去甲氧基中甲基而生成3-(5-(3-氰基-6-羟基吡唑并[1,5-α]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(**17**),**17**与1-氯-2-甲基-2-丙醇(**18**)在氢氧化钾的作用下进行乙氧基化反应得到关键中间体3-(5-(3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(**19**),**19**

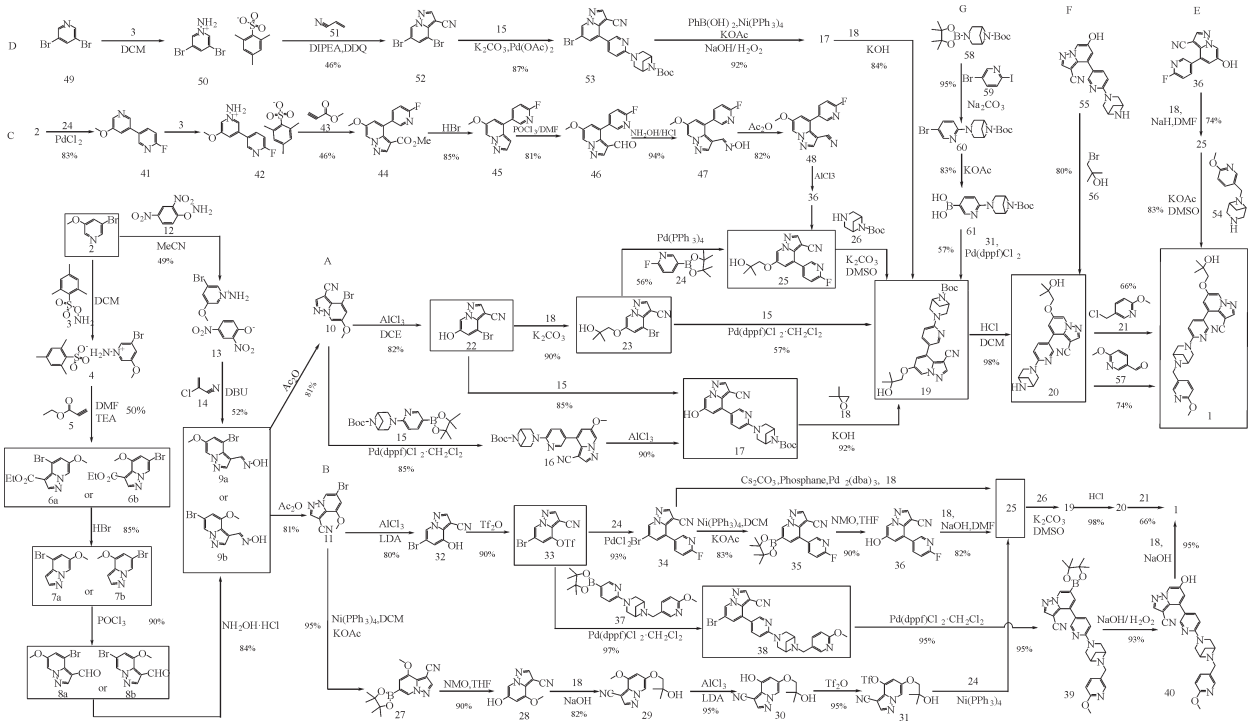

图1　塞普替尼(1)的合成路线图

Fig. 1　Graphical synthetic routes of selpercatinib(1)

在盐酸的作用下脱Boc得到4-(6-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-腈(**20**)，**20**与5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(**21**)发生N-烷基化反应得到**1**。

化合物**10**也可在无水$AlCl_3$作用下脱去甲氧基中甲基成4-溴-6-羟基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**22**)。通过**22**有3种路径可以制备化合物**19**。

路径一：**22**与**18**发生乙氧基化反应生成4-溴-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**23**)，**23**与2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶(**24**)发生Suzuki偶联反应得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**25**)，**25**与3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯(**26**)发生N-烷基化反应得到**19**。

路径二：**22**与**18**发生乙氧基化反应生成**23**后，**23**可与**15**发生Suzuki偶联反应得到**19**。

路径三：**22**与**15**发生Suzuki偶联反应得到**17**，**17**与**18**在氢氧化钾的作用下进行乙氧基化反应得到**19**，**19**之后的反应与上述制备**1**的反应过程一致。

1.1.2　*方法B*　化合物**11**可通过4种路径制备目标化合物**1**。其中有3种合成路线需要合成至相同的关键中间体**25**，再按照方法A中所述内容来制备目标化合物**1**。

合成化合物**25**的方法如下。

路径一：化合物**11**在钯催化剂作用下发生Miyaura硼化反应得到4-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**27**)，**27**在N-甲基吗啉氮氧化物(NMO)作用下被氧化成6-羟基-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**28**)，**28**与**18**发生乙氧基化反应得到6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-4-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**29**)，**29**在无水$AlCl_3$作用下脱去甲氧基中甲基成4-羟基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**30**)，**30**在三氟甲磺酸酯化试剂的作用下生成3-氰基-6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡唑并[1,5-α]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(**31**)，**31**与**24**发生Suzuki偶联反应得到**25**。

路径二：化合物**11**在无水$AlCl_3$的作用下脱去甲氧基中甲基而生成6-溴-4-羟基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**32**)，**32**在三氟甲磺酸酯化试剂的作用下生成6-溴-3-氰基吡唑并[1,5-α]吡啶-4-基三氟甲磺酸酯(**33**)，**33**与**24**发生Suzuki偶联反应得到6-溴-4-(6-氟吡啶-3-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**35**)，**35**在钯催化剂作用下发生Miyaura硼化反应而生成4-(6-氟吡啶-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**36**)，**36**与**18**在强碱的作用下发生乙氧

基化反应得到**25**。

路径三：如同路径二中方法，化合物**11**合成至化合物**34**，**34**在钯催化及弱碱环境下与磷杂环丙烷类化合物及**18**一锅法合成**25**。

方法B中第4种合成化合物**1**的过程是化合物**11**按照上述路径二中合成过程制备**33**后，**33**与6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷(**37**)发生Suzuki偶联反应得到6-溴-4-{6-[6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基]吡啶-3-基}吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**38**)，**38**在钯催化剂作用下发生Miyaura硼化反应得到4-{6-[6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基]吡啶-3-基}-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**39**)，**39**在氢氧化钠和过氧化氢的作用下被氧化成6-羟基-4-{6-[6-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基]吡啶-3-基}吡唑并[1,5-α]吡啶-3-腈(**40**)，**40**在强碱条件下与**18**发生乙氧基化反应得到**1**。

方法A和方法B都具有两条合成路径制备关键中间体**10**或**11**，其中一条合成路径需要进行6步反应才能制备关键中间体，过于繁琐，反应得到6a和6b[n(6a)∶n(6b)=1.6∶1]，收率为46%~48%，其他反应收率在80%~95%，总收率＜20%，不适合工业化的需求；另一条合成路线只需3步反应，大大优化了反应过程，提高了反应收率。合成关键中间体**10**或**11**之后，方法A和方法B可通过多种路径合成目标化合物**1**，合成路线具有可选择性，可以根据车间生产设备和生产成本进行路线选择，更加适合车间规模生产需求，能较为快速地完成生产前准备匹配市场需要。

方法A的每一种路径，都使用了昂贵的钯试剂作为催化剂，可通过重复利用催化剂和溶剂套用的手段去降低反应的物料成本，但是产品需要进行重金属残留的处理，增加了质量研究难度，并且方法A中有高温、高压的封管反应，危险性高，对反应设备和操作人员的技术要求高。与方法A相比，方法B具有反应步骤少、反应收率高等优点。尽管方法B中所有路线都使用钯试剂，且少数步骤更是使用到过氧化氢，这使得反应的成本以及反应过程的危险性都有所增加，但是通过对钯试剂和溶剂的重复套用可以大大减少成本并且站在工艺安全化的考虑，方法B更容易工业化。

1.2 方法C

方法C来源于江苏慧聚药业有限公司的中国专利申请CN202110688238.8[20]所公开的合成路线和方法。该方法是以**2**为起始物料，经多步反应得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲腈(**48**)，**48**可用于制备塞普替尼(**1**)关键的中间体**25**。

该路线具体过程如下：**2**与**24**在钯试剂作为催化剂的条件下发生Suzuki偶联反应生成6'-氟-5-甲氧基-3,3'-联吡啶(**41**)，**41**与**3**反应制备1-氨基-6'-氟-5-烷氧基-[3,3'-联吡啶]-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸盐(**42**)，**42**与丙炔酸甲酯(**43**)发生环合反应得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-羧酸甲酯(**44**)，**44**在氢溴酸的作用下水解脱羧得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶(**45**)，**45**在三氯氧磷/DMF条件下发生Vilsmeier-Haack甲酰化反应得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛(**46**)，**46**与盐酸羟胺发生肟化反应得到4-(6-氟吡啶-3-基)-6-甲氧基吡唑并[1,5-α]吡啶-3-甲醛肟(**47**)，**47**与醋酐反应得到**48**。用**48**制备**25**的过程为，**48**在无水$AlCl_3$作用下脱去甲氧基中甲基成**36**，**36**与**18**在碱性条件下发生乙氧基化反应得到关键中间体**25**。

该方法主要提供了一种制备化合物**48**的合成方法，**48**是制备关键中间体25的重要化合物。方法C与方法A及方法B相同之处在于所用起始物料都为**2**；不同之处在于方法C规避了原研发公司的化合物合成专利路线，创造性地设计一种合成**25**的新工艺路线，但其过程中采用钯试剂作为催化剂，使用了不易处理的钯催化剂、极性与产物近似的丙炔酸甲酯和高腐蚀性的三氯氧磷和易挥发性的氢溴酸，且反应后需要多次使用柱层析来纯化产物，增加该方法的操作难度和生产成本，导致该方法难应用于大规模生产中。

2 方法D

方法D也来源于Loxo公司和Array公司提交的美国专利申请US20190106438A1[18]所述的合成路线和方法，David等对方法F的合成方法进行了后续报道[19]。

该方法是以3,5-二溴吡啶(**49**)为起始物料，经7步反应制备化合物**1**。具体的过程如下：**49**与**3**反应生成1-氨基-3,5-二溴吡啶-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸盐(**50**)，**50**与丙烯腈(**51**)发生环合反应

生成4，6-二溴吡唑并[1，5-α]吡啶-3-甲腈（**52**），**52**与**15**在钯催化剂和弱碱的作用下发生Suzuki偶联反应生成3-[5-（6-溴-3-氰基吡唑并[1，5-α]吡啶-4-基）吡啶-2-基]-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯（**53**），**53**在钯催化剂作用下发生Miyaura硼化反应及在氢氧化钠和过氧化氢的作用下被氧化成**17**，**17**的后续反应按照方法A中所述过程开展。

该方法是原研公司开发的另一种合成路线，其使用了不同的起始物料，进一步丰富了原研公司关于化合物**1**的合成方法，与方法A相比该方法具有路径短、收率较高等优点。与方法A制备关键中间体**17**过程相比较，方法D同样使用到昂贵的金属催化剂和复杂的纯化过程，但可通过重复套用及技术改进等优化手段，可以降低方法D的成本问题，并且方法D的反应条件相对温和，使其更适合于工业化生产。

3　方法E

方法E是武汉九州钰民医药科技有限公司的中国专利CN201911346875.6[21]所述的合成路线和方法（该专利已获得授权）。该方法是以4-（6-氟吡啶-3-基）-6-羟基吡唑并[1，5-α]吡啶-3-甲腈（36）为起始物料，与**18**在氢化钠的作用下发生乙氧基化反应生成**25**，**25**与6-[（6-甲氧基吡啶-3-基）甲基]-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷（**54**）发生N-烷基化反应生成**1**。

该方法使用化合物**36**作为起始物料，经二步反应制备化合物**1**，极大缩短了反应的历程，提高反应的收率；该方法使用强碱NaH替代原研工艺的弱碱作为乙氧基化反应的催化剂，避免了高温、高压的危险反应过程，但需注意大量使用氢化钠时燃烧爆炸的危险。该方法具有路线短、总收率高和目前生产成本较高的特点，生产企业需要综合性地考虑物料成本和时间成本之间的利弊。

4　方法F

方法F是武汉九州钰民医药科技有限公司的中国专利CN201911348328.1[22]所述的合成路线和方法（该专利已获得授权）。该方法是以4-[6-（3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基）吡啶-3-基]-6-羟基吡唑并[1，5-α]吡啶-3-腈（**55**）为起始物料，与1-溴-2-甲基-2-丙醇（**56**）在碱性试剂的作用下，进行醚化反应生成**20**，**20**与5-甲酰基-2-甲氧基吡啶（**57**）在氰基硼氢化钠的作用下发生还原氨化反应生成**1**。

该方法使用化合物**55**作为起始物料，经二步反应制备化合物**1**，极大缩短了反应的历程，提高反应的收率；该方法使用化合物**56**替代原研路线中使用的化合物**18**，不仅规避了专利保护，也避免了高温、高压的危险反应。该方法具有路线短、总收率高、避免高危险性化学反应的优点，但同方法E一样，该方法生产成本较高。

5　方法G

方法G是察略盛医药科技（上海）有限公司提交的PCT国际专利申请WO2020177668A1[23]中所述的合成路线。该方法是以3-（4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧硼杂环戊烷-2-基）-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯（58）为起始物料，与5-溴-2-碘吡啶（64）在钯试剂和碳酸钾的作用下发生N-烷基化反应生成3-（5-溴吡啶-2-基）-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯（**59**），**59**在醋酸钾及钯试剂的作用下与联硼酸频那醇酯发生Miyaura硼化反应生成{6-[6-（叔丁氧基羰基）-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基]吡啶-3-基}硼酸（**60**），**60**在钯试剂和碳酸钠的作用下，与**31**发生Suzuki偶联反应生成**19**，后续反应按照方法A中所述过程开展。

该方法的优点在于路线短和过程简单，更加适合工业化生产的需求，缺点是多步反应中使用钯试剂作为催化剂，且多步反应的后处理采用柱层析方式纯化产物。综上所述，该方法具有路线短、过程简单、物料成本高和收率较低等特点，具有产业化的可能性。

6　结　论

本文综述了采用5种不同的起始物料、7条不同的合成路线制备得到塞普替尼（**1**）的方法和过程。提出分别以3-溴-5-甲氧基吡啶（方法B）、3，5-二溴吡啶（方法D）和3-（4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧硼杂环戊烷-2-基）-3，6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-羧酸叔丁酯（方法G）为起始原料的3条合成路线更具有工业化生产前景，与其他合成路线相比，该3条合成路线的工艺原料易得，操作简单，收率高，成本低。

参考文献

[1]　古双喜，王超，曹爽，等. 二苯基嘧啶类化合物抗癌活性的研究进展[J]. 武汉工程大学学报，2020，42

(2)：119−128，133.

[2] 徐诗琦，巨修练.非小细胞肺癌相关治疗药物的研究进展[J].武汉工程大学学报，2020，42(3)：246−252.

[3] 健康时报网.礼来全球首个高选择性RET抑制剂落地博鳌[EB/OL].(2022-07-20)[2022-07-21].http://www.jksb.com.cn/html/news/hot/2022/0720/177373.html.

[4] 黄璐，古双喜，洪怡.选择性转染重排酪氨酸激酶抑制剂概述及其专利研究[J].中国医药工业杂志，2021，52(10)：1291−1296.

[5] 陈本川.靶向RET原癌基因的广谱抗癌新药—赛哌替尼(selpercatinib)[J].医药导报，2021，40(5)：692−703.

[6] MARKHAM A. Selpercatinib：first approval [J]. Drugs，2020，80(11)：1119−1124.

[7] RUSSO A，LOPES A R，MCCUSKER M G，et al. New targets in lung cancer (excluding EGFR，ALK，ROS1) [J]. Current Oncology Reports，2020，22(5)：1−14，48.

[8] U S Food and Drug Administration. FDA approves selpercatinib for lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions [EB/OL]. (2020-05-11) [2022-03-14]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-selpercatinib-lung-and-thyroid-cancers-ret-gene-mutations-or-fusions#：~：text=FDA%20approves%20selpercatinib%20for%20lung%20and%20thyroid%20cancers，metastatic%20RET%20fusion-positive%20non-small%20cell%20lung%20cancer%20%28NSCLC%29%3B.

[9] ALEXANDER D，GEOFFRY R O，DANIEL S W T，et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. New England Journal of Medicine，2020，383(9)：813−824.

[10] WIRTH L J，SHERMAN E，ROBINSON B，et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers [J]. New England Journal of Medicine，2020，383(9)：825−835.

[11] ANDREWS S W，ARONOW S，BLAKE J F，et al. Substituted pyrazolo[1，5-α]pyridine compounds as ret kinase inhibitors：WO2018071454A1 [P]. 2018-04-19.

[12] MENDIOLA J，RINCON J A，MATEOS C，et al. Preparation，use，and safety of O-mesitylenesulfonylhydroxylamine [J]. Organic Process Research & Development，2009，13(2)：263−267.

[13] WANG A M，LIU Y Z，SHEN Z K，et al. Regioselective synthesis of pyrazolo[1，5-*a*]pyridine via TEMPO-mediated [3+2] annulation-aromatization of *N*-aminopyridines and α，β-unsaturated compounds [J]. Organic Letters，2022，24(7)：1454−1459.

[14] YUAN S，LUO Y Q，ZUO J H，et al. New drug approvals for 2020：synthesis and clinical applications [J]. European Journal of Medicinal Chemistry，2021，215：113284.

[15] LIANG X X，YANG Q，WU P，et al. The synthesis review of the approved tyrosine kinase inhibitors for anticancer therapy in 2015-2020 [J]. Bioorganic Chemistry，2021，113：105011.

[16] CECILIA C A，TERESA V，ÁLVARO L M，et al. Small molecule kinase inhibitor drugs (1995−2021)：medical indication，pharmacology，and synthesis[J]. Journal of Medicinal Chemistry，2022，65(2)：1047−1131.

[17] RAYADURGAM J，SANA S，SASIKUMAR M，et al. Palladium catalyzed C-C and C-N bond forming reactions：an update on synthesis of pharmaceuticals from 2020−2015 [J]. Organic Chemistry Frontiers，2021，8(2)：384−414.

[18] CHARLES T E，STACEY S，ZACK C，et al. Process for the preparation of 6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4(6-(6-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-3，6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3yl) pyrazolo [1，5-*a*] pyridine-3-carbonitrile：US 20190106438A1[P]. 2019-04-11.

[19] DAVID L H. Review of synthetic routes and crystalline forms of the oncology drugs capmatinib，selpercatinib，and pralsetinib [J]. Organic Process Research & Development，2021，25：2192−2204.

[20] 王军强，邱小龙，徐涛，等.塞尔帕替尼的合成：CN202110688238.8[P]. 2021-06-21.

[21] 许勇，陈龙，范昭泽，等.RET抑制剂及其制备方法：CN201911346875.6[P]. 2019-12-24.

[22] 许勇，余艳平，陈龙，等.制备RET抑制剂Selpercatinib的方法：CN201911348328.1[P]. 2019-12−24.

[23] ZHENG S X，WANG Z L，ZHANG J P，et al. Pyrazolo[1，5-*a*] pyridine derivatives，preparation method therefor and use thereof：WO2020177668A1 [P]. 2020-09-10.

本文编辑：张 瑞