



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104447739 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201410623485. X

(22) 申请日 2014. 11. 07

(73) 专利权人 郑州泰基鸿诺药物科技有限公司

地址 450052 河南省郑州市大学路 75 号

(72) 发明人 吴豫生 牛成山 邹大鹏 张森

郭瑞云 李敬亚

(74) 专利代理机构 郑州睿信知识产权代理有限

公司 41119

代理人 牛爱周

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

审查员 赵贞贞

权利要求书5页 说明书18页

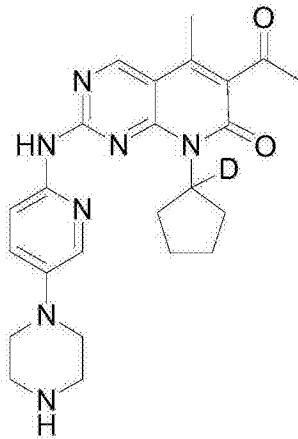
(54) 发明名称

一种氘代 Palbociclib 衍生物、制备方法及应用

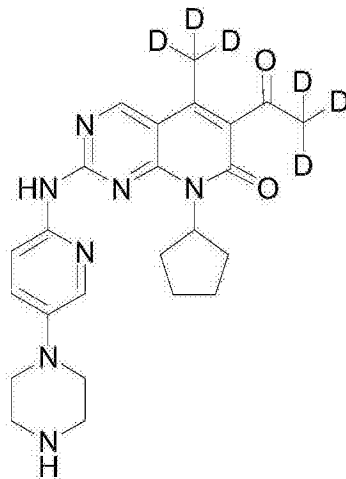
(57) 摘要

本发明公开了一种氘代 Palbociclib 衍生物、制备方法及应用,该氘代 Palbociclib 衍生物的结构式如式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 所示。本发明的氘代 Palbociclib 衍生物,通过对 Palbociclib 的选择性氘代,改善了药物的药代性质,进而提高了药物的疗效、安全性和耐受性;本发明的氘代 Palbociclib 盐,提高了药物的溶解度和溶出速率;氘代 Palbociclib 衍生物的合成,为合成新型抗肿瘤药物提供了新的化合物,其与 Palbociclib 具有类似的生物活性,具有良好的药物应用前景。

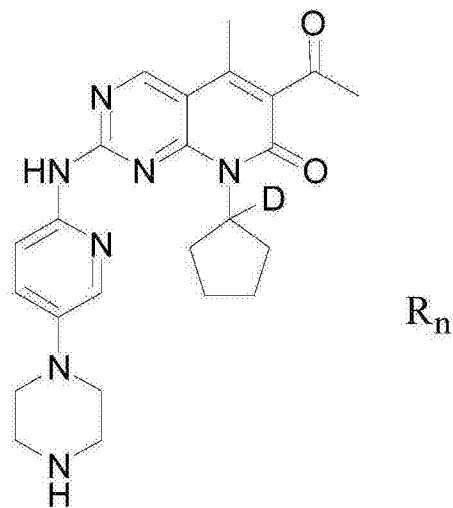
1. 一种氘代Palbociclib衍生物,其特征在于:其结构式如式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)所示:



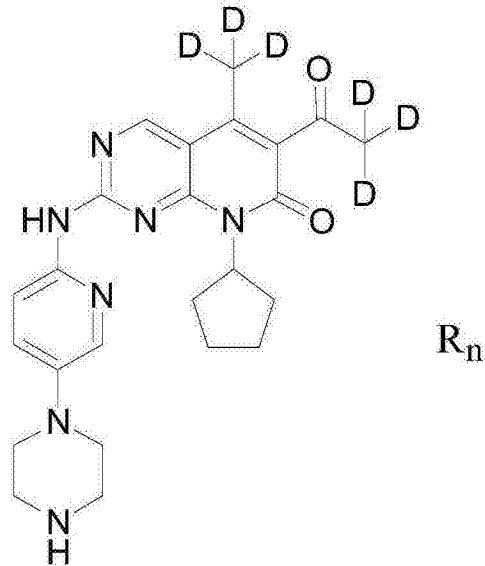
式(I);



式(II);



式(III);



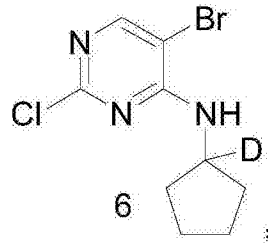
式 (IV);

其中, R 为酸 ;n 为 1 或 2。

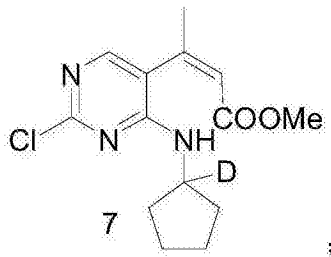
2. 根据权利要求 1 所述的氘代 Palbociclib 衍生物, 其特征在于 : 所述 R 为 HCl、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、HF、HBr、HI、 $HOCH_2CH_2SO_3H$ 、 CH_3SO_3H 、 CH_3COOH 或柠檬酸。

3. 一种如权利要求 1 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法, 其特征在于 : 包括下列步骤 :

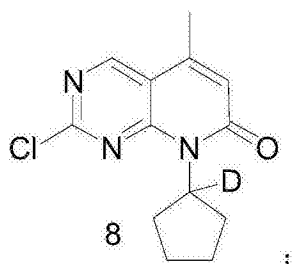
1) 取 2, 4-二氯 -5-溴嘧啶与氘代环戊胺或氘代环戊胺盐加入溶剂中, 在碱试剂作用下反应, 得化合物 6 ; 化合物 6 的结构式如下 :



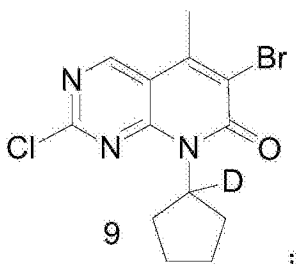
2) 惰性气体保护下, 将化合物 6 与巴豆酸甲酯加入溶剂中, 在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应, 得化合物 7 ; 化合物 7 的结构式如下 :



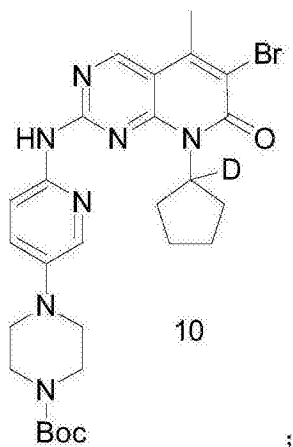
3) 将化合物 7 加入溶剂中, 在碱试剂存在条件下进行分子内关环反应, 得化合物 8 ; 化合物 8 的结构式如下 :



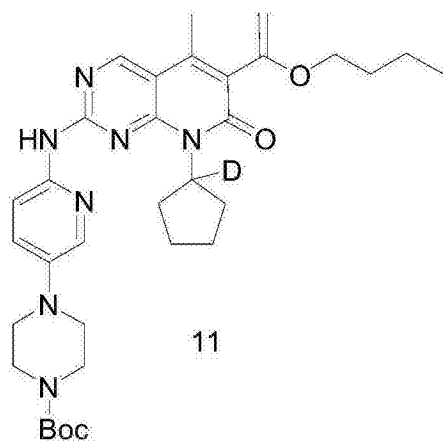
4) 将化合物 8 和溴代试剂加入溶剂中,进行溴代反应,得化合物 9;化合物 9 的结构式如下:



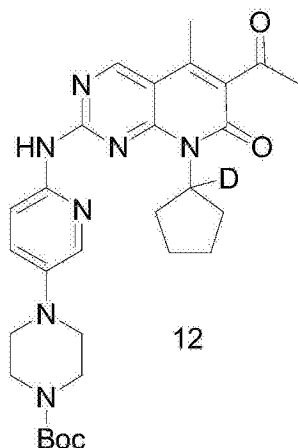
5) 取 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯与化合物 9 加入溶剂中,在碱试剂作用下进行取代反应,得化合物 10;化合物 10 的结构式如下:



6) 惰性气体保护下,将化合物 10 与乙烯基正丁基醚加入溶剂中,在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应,得化合物 11;化合物 11 的结构式如下:



7) 将化合物 11 加入溶剂中,在酸作用下进行醚键断裂反应,得化合物 12;化合物 12 的结构式如下:

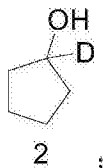


8) 将化合物 12 加入溶剂中,在酸作用下发生 Boc 保护基脱除反应,即得式 (I) 所示的氘代 Palbociclib。

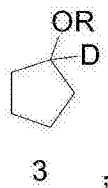
4. 根据权利要求 3 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,其特征在于:所述催化剂包括主催化剂和配体;所述主催化剂为氯化钯或醋酸钯,所述配体为三苯基膦、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁或 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

5. 根据权利要求 3 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,其特征在于:步骤 1) 中,所述氘代环戊胺是由包括以下步骤的方法制备的:

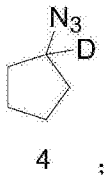
a) 取环戊酮和氘代还原剂加入溶剂中进行反应,得化合物 2;化合物 2 的结构式如下:



b) 将化合物 2 与羟基活化试剂加入溶剂中,在碱试剂存在条件下进行反应,得化合物 3;化合物 3 的结构式如下:



c) 将化合物 3 与叠氮基团供体加入溶剂中,加热进行叠氮取代反应,得化合物 4;化合物 4 的结构式如下:



d) 在还原剂作用下,将化合物 4 中的叠氮还原成胺,即得氘代环戊胺。

6. 根据权利要求 3、4 或 5 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,其特征在于:所述碱试剂为三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸铯、KOH、NaOH、丁基锂、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基胺基锂、N,N'-二异丙基乙胺、K₂CO₃、Na₂CO₃中的任意一种或组合。

7. 根据权利要求 5 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,其特征在于:所述氘

代还原剂为氘代的氢化锂铝、氘代的硼氢化钠、氘代的醋酸硼氢化钠或氘代的氰基硼氢化钠；所述羟基活化试剂为甲基磺酰氯或对甲苯磺酰氯；所述叠氮基团供体为叠氮化钠或叠氮基三甲氧基硅烷；所述还原剂为三苯基膦。

8. 一种如权利要求 1 所述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,其特征在于:包括将 Palbociclib 和重水加入溶剂中,在碱试剂作用下发生氢氘交换反应,即得式 (II) 所示的氘代 Palbociclib。

9. 一种如权利要求 1 所述的氘代 Palbociclib 衍生物在制备用于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 的抑制剂药物方面的应用。

10. 一种如权利要求 1 所述的氘代 Palbociclib 衍生物在制备治疗乳腺癌药物方面的应用。

一种氘代 Palbociclib 衍生物、制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药化合物技术领域,具体涉及一种氘代 Palbociclib 衍生物,同时还涉及一种氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法及应用。

背景技术

[0002] 乳腺癌是发生在乳腺腺上皮组织的恶性肿瘤;乳腺癌中 99% 发生在女性,男性仅占 1%。乳腺并不是维持人体生命活动的重要器官,原位乳腺癌并不致命;但由于乳腺癌细胞丧失了正常细胞的特性,细胞之间连接松散,容易脱落;癌细胞一旦脱落,游离的癌细胞可以随血液或淋巴液播散全身,形成转移,危及生命。目前,乳腺癌已成为威胁女性身心健康的常见肿瘤。

[0003] Palbociclib 是由辉瑞制药公司开发的新型靶向性乳腺癌治疗药物,它能够选择性抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6),恢复细胞周期控制,阻断肿瘤细胞增殖。II 期临床研究表明 Palbociclib 可使晚期乳腺癌患者的无进展生存期 (PFS) 平均增加一倍。FDA 于 2013 年 4 月授予 Palbociclib 治疗晚期或转移性 ER+/HER2- 乳腺癌的突破性疗法认定。因此,研究新的具有更高疗效、安全性和耐受性的化合物及其制备方法已成为开发新型抗肿瘤药物的关键。

发明内容

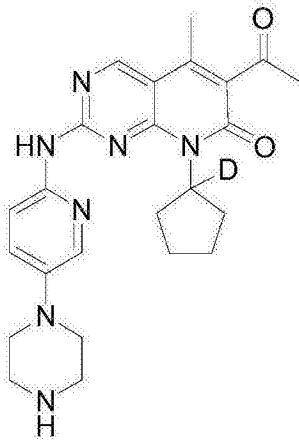
[0004] 本发明的目的是提供一种氘代 Palbociclib 衍生物,为合成新型抗肿瘤药物提供新的化合物。

[0005] 本发明的第二个目的是提供一种氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法。

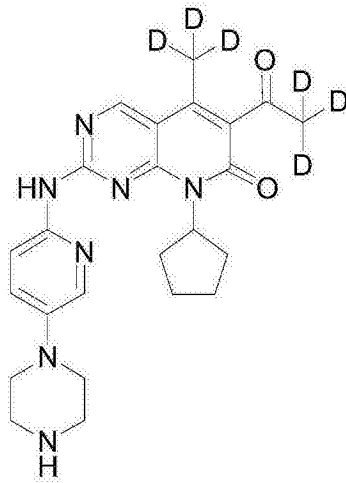
[0006] 本发明的第三个目的是提供一种氘代 Palbociclib 衍生物在制备治疗乳腺癌药物方面的应用。

[0007] 为了实现以上目的,本发明所采用的技术方案是:一种氘代 Palbociclib 衍生物,其结构式如式 (I)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 所示:

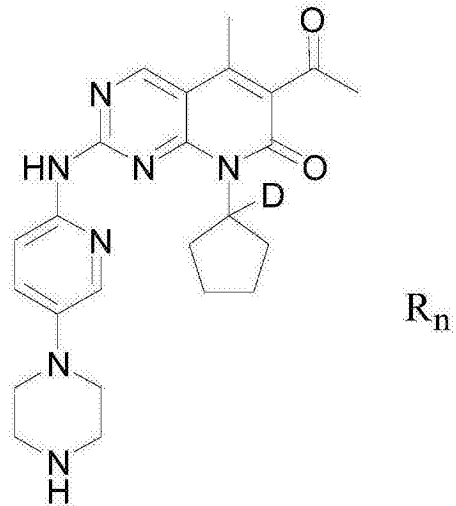
[0008]



式 (I);

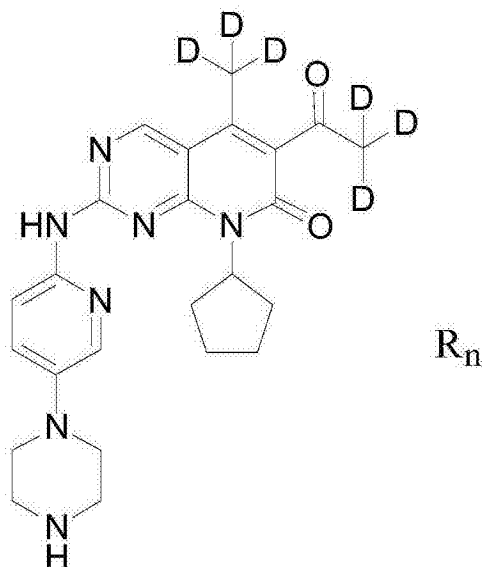


式 (II);



式 (III);

[0009]



式 (IV):

[0010] 其中, R 为酸; n 为 1 或 2。式 (III) 与式 (IV) 中, R 与氘代 Palbociclib 之间为成盐关系。所述盐可为一酸盐也可为多酸盐。

[0011] 所述 R 为能与氘代 Palbociclib 成盐的有机酸或无机酸。

[0012] 所述 R 为 HCl (盐酸)、 H_2SO_4 (硫酸)、 H_3PO_4 (磷酸)、HF (氢氟酸)、HBr (氢溴酸)、HI (氢碘酸)、 $HOCH_2CH_2SO_3H$ (羟乙基磺酸)、 CH_3SO_3H (甲磺酸)、 CH_3COOH (乙酸) 或柠檬酸。

[0013] 一种上述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法, 包括下列步骤:

[0014] 1) 取 2, 4-二氯-5-溴嘧啶 (化合物 5a) 与氘代环戊胺 (化合物 5) 或氘代环戊胺盐加入溶剂中, 在碱试剂作用下反应, 得化合物 6;

[0015] 2) 惰性气体保护下, 将化合物 6 与巴豆酸甲酯加入溶剂中, 在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应, 得化合物 7;

[0016] 3) 将化合物 7 加入溶剂中, 在碱试剂存在条件下进行分子内关环反应, 得化合物 8;

[0017] 4) 将化合物 8 和溴代试剂加入溶剂中, 进行溴代反应, 得化合物 9;

[0018] 5) 取 4-(6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (化合物 9a) 与化合物 9 加入溶剂中, 在碱试剂作用下进行取代反应, 得化合物 10;

[0019] 6) 惰性气体保护下, 将化合物 10 与乙烯基正丁基醚加入溶剂中, 在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应, 得化合物 11;

[0020] 7) 将化合物 11 加入溶剂中, 在酸作用下进行醚键断裂反应, 得化合物 12;

[0021] 8) 将化合物 12 加入溶剂中, 在酸作用下发生 Boc 保护基脱除反应, 即得式 (I) 所示的氘代 Palbociclib。

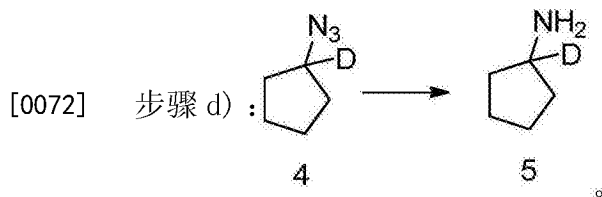
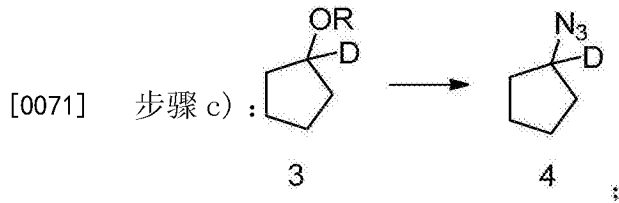
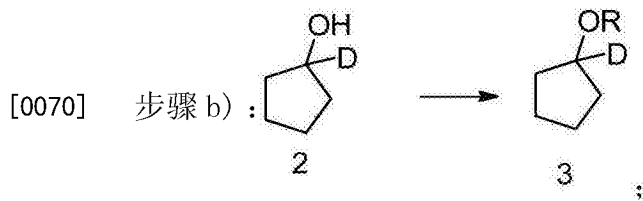
[0022] 其中, 所述催化剂包括主催化剂和配体; 所述主催化剂为氯化钯或醋酸钯, 所述配体为三苯基膦、1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁或 1, 4-二氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷。

[0023] 步骤 1) 中, 所述氘代环戊胺是由包括以下步骤的方法制备的:

[0024] a) 取环戊酮 (化合物 1) 和氘代还原剂加入溶剂中进行反应, 得化合物 2;

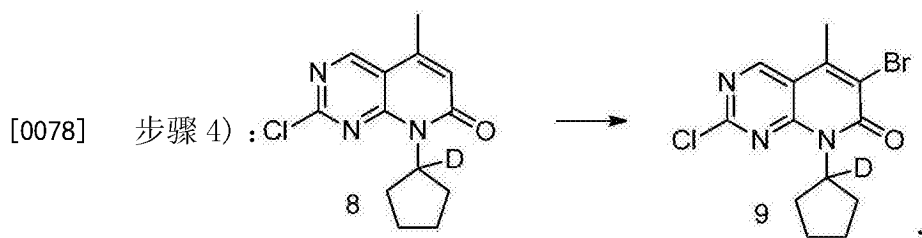
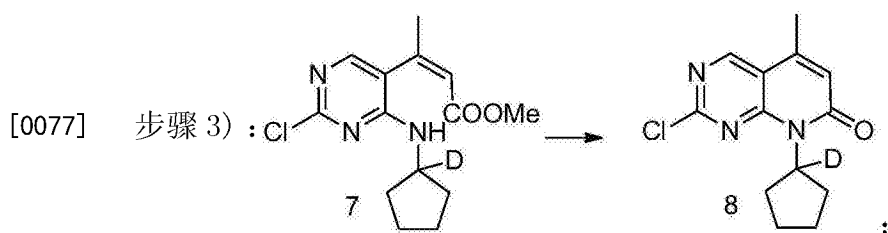
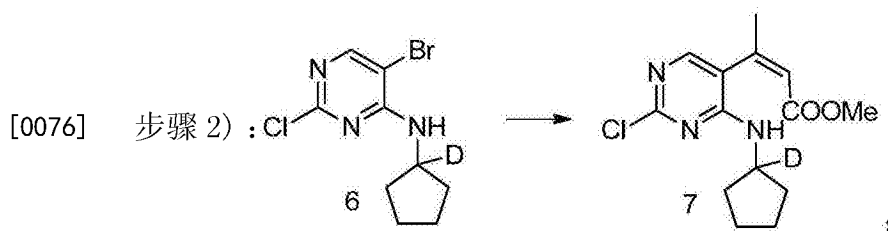
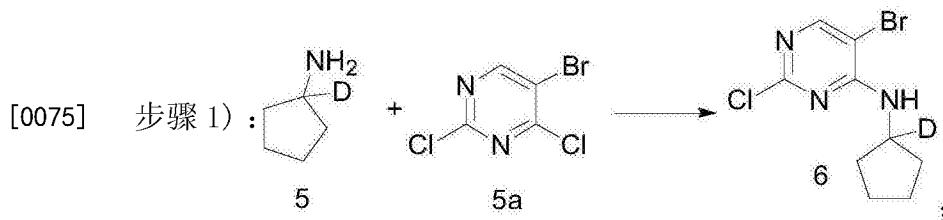
[0025] b) 将化合物 2 与羟基活化试剂加入溶剂中, 在碱试剂存在条件下进行反应, 得化合物 3;

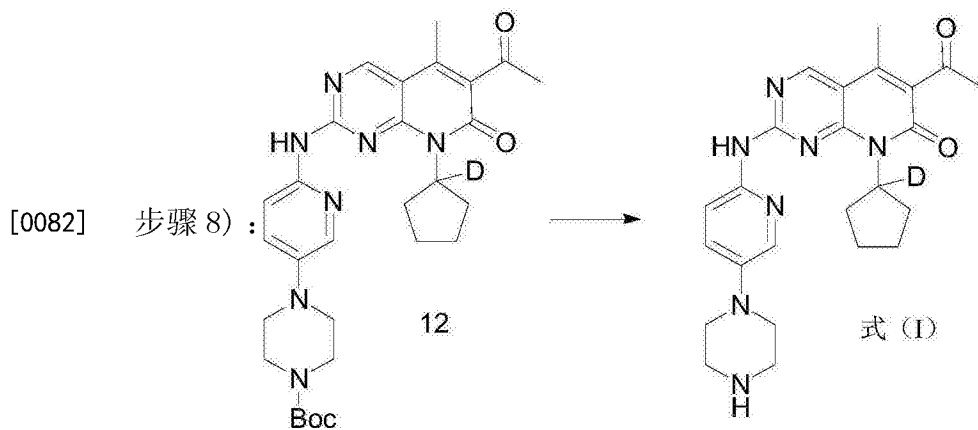
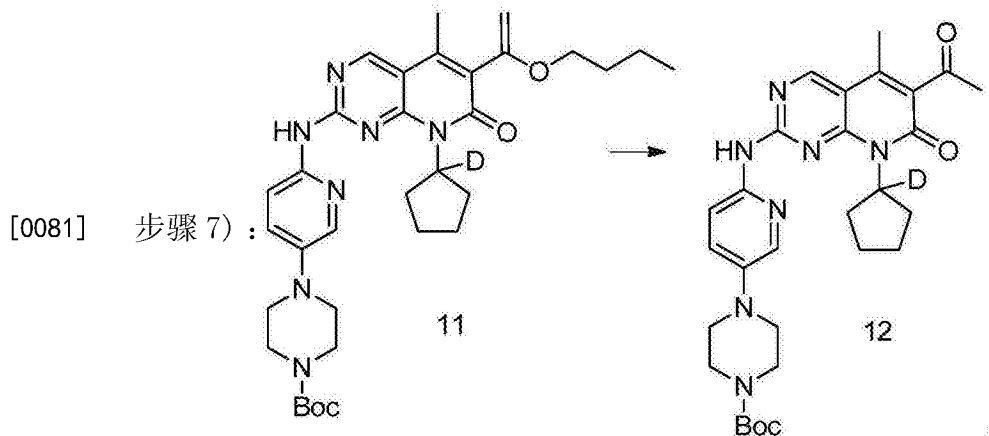
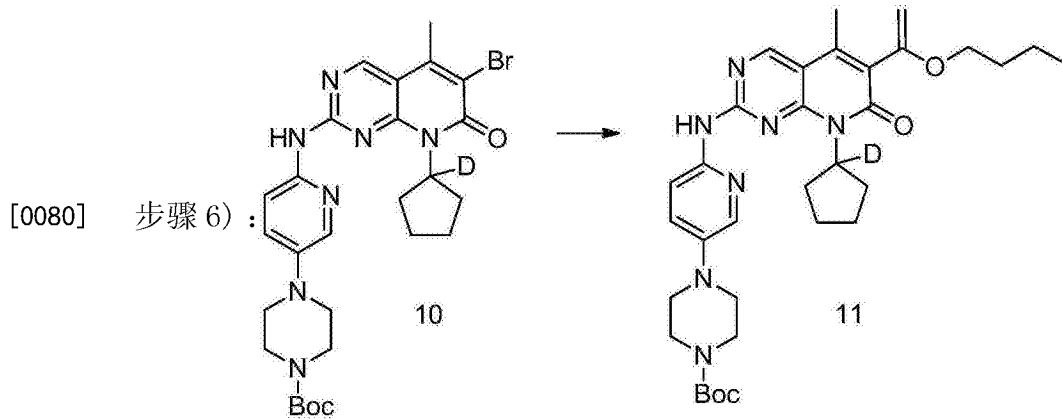
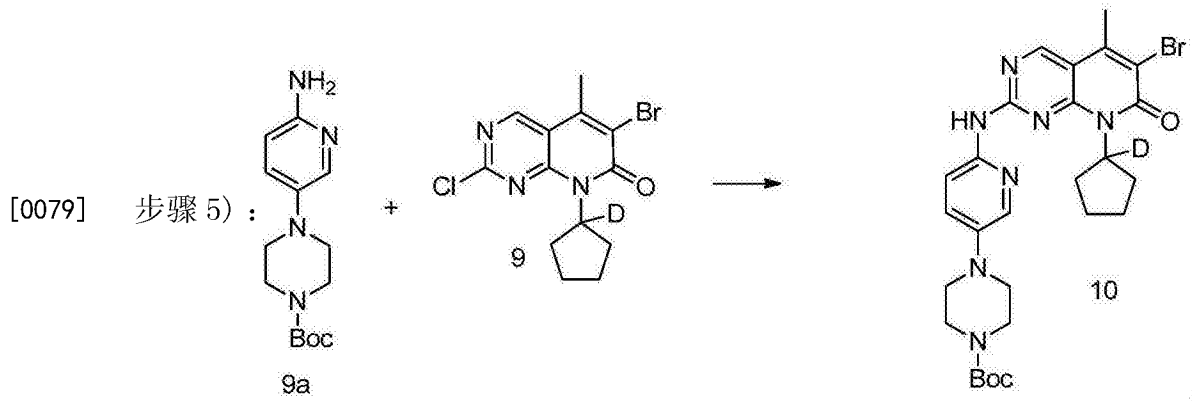
- [0026] c) 将化合物 3 与叠氮基团供体加入溶剂中, 加热进行叠氮取代反应, 得化合物 4;
- [0027] d) 在还原剂作用下, 将化合物 4 中的叠氮还原成胺, 即得氘代环戊胺 (化合物 5)。
- [0028] 所述氘代环戊胺盐是由氘代环戊胺与酸反应生成的。所述氘代环戊胺盐为氘代环戊胺盐酸盐。所述氘代环戊胺盐酸盐是由氘代环戊胺与浓盐酸反应生成的。
- [0029] 步骤 1) 中, 所述氘代环戊胺盐在碱试剂的作用下生成氘代环戊胺, 继续参与反应。
- [0030] 所述碱试剂为三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、碳酸钾、碳酸铯、KOH、NaOH、丁基锂、二异丙基氨基锂、六甲基二硅基胺基锂、N, N-二异丙基乙胺、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 中的任意一种或组合。
- [0031] 所述氘代还原剂为氘代的氢化锂铝、氘代的硼氢化钠、氘代的醋酸硼氢化钠或氘代的氰基硼氢化钠; 所述羟基活化试剂为甲基磺酰氯或对甲苯磺酰氯; 所述叠氮基团供体为叠氮化钠或叠氮基三甲氧基硅烷; 所述还原剂为三苯基膦。
- [0032] 所述溶剂为苯、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲苯、甲醇、乙醇、乙醚、二氧六环、三氯甲烷、二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸、四氢呋喃、正丁醇。
- [0033] 优选的:
- [0034] 步骤 a) 中, 所述氘代还原剂为氘代的氢化锂铝 ($LiAlD_4$)、氘代的硼氢化钠 ($NaBD_4$)、氘代的醋酸硼氢化钠 ($NaB(OAc)_3D$) 或氘代的氰基硼氢化钠 ($NaBCND_3$)。所述氘代还原剂与环戊酮的质量为 1 ~ 4:1。进一步优选的, 氘代的还原剂与环戊酮的质量为 1.2:1。
- [0035] 步骤 a) 中, 所述溶剂为苯、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃、甲苯、甲醇、乙醇、乙醚、二氧六环或三氯甲烷。步骤 a) 中所述反应在室温下进行。
- [0036] 步骤 b) 中, 所述羟基活化试剂为甲基磺酰氯 ($MsCl$) 或对甲苯磺酰氯 ($TsCl$)。所述羟基活化试剂的用量为: 化合物 2 与羟基活化试剂的摩尔比为 1:1 ~ 20。
- [0037] 步骤 b) 中, 所述碱试剂为三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、氢氧化钠中的任意一种或组合。所述碱试剂的用量为: 碱试剂与羟基活化试剂的摩尔比为 1:1 ~ 20。
- [0038] 步骤 b) 中, 所述溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷或乙醚。
- [0039] 步骤 c) 中, 所述叠氮基团供体为叠氮化钠 (NaN_3) 或叠氮基三甲氧基硅烷 ($TMSN_3$)。所述叠氮基团供体与化合物 3 的摩尔比为 1 ~ 2:1。
- [0040] 步骤 c) 中, 所述溶剂为二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈或二氧六环。
- [0041] 步骤 c) 中, 所述叠氮取代反应的温度为 70 ~ 110°C。
- [0042] 步骤 d) 中, 所述还原剂为三苯基膦 (PPh_3)。所述还原剂与化合物 4 的摩尔比为 1:1 ~ 3。
- [0043] 步骤 1) 中, 所述 2, 4-二氯-5-溴嘧啶与氘代环戊胺或氘代环戊胺盐的摩尔比为 1:0.3 ~ 3。
- [0044] 步骤 1) 中, 所述碱试剂为三乙胺 (Et_3N)、吡啶或 4-二甲氨基吡啶 (DMAP)。所述碱试剂的用量为: 每 7g 氘代环戊胺或氘代环戊胺盐使用碱试剂 16ml。
- [0045] 步骤 1) 中, 所述溶剂为甲醇、乙醇或二氧六环。
- [0046] 步骤 2) 中, 所述化合物 6 与巴豆酸甲酯的摩尔比为 1:1 ~ 1.5。
- [0047] 步骤 2) 中, 所述催化剂包括主催化剂和配体; 所述主催化剂为氯化钯或醋酸钯, 所述配体为三苯基膦、1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁 (dppf) 或 1, 4-二氮杂二环 [2.2.2]



[0073] 其中,步骤 d) 中所得氘代环戊胺可与酸反应生成氘代环戊胺盐,氘代环戊胺盐在步骤 1) 中在碱试剂作用下生成氘代环戊胺,继续参与反应。

[0074] 式 (I) 所示的氘代 Palbociclib 的制备方法,合成路线涉及的化学式为 :





[0083] 一种上述的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法, 包括将 Palbociclib 和重水 (D_2O) 加入溶剂中, 在碱试剂作用下发生氢氘交换反应, 即得式 (II) 所示的氘代

Palbociclib。

[0084] 其中,重水(D₂O)的用量为:每100mg的Palbociclib加入重水2~10ml。所述碱试剂为K₂CO₃或Na₂CO₃。所述碱试剂的用量为:碱试剂与Palbociclib的质量比为1~5:1。所述溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃或二氧六环。

[0085] 所述Palbociclib是由包括以下步骤的方法制备的:

[0086] 1) 取2,4-二氯-5-溴嘧啶(化合物5a)与环戊胺(化合物5b)加入溶剂中,在碱试剂作用下反应,得化合物14;

[0087] 2) 惰性气体保护下,将化合物14与巴豆酸甲酯加入溶剂中,在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应,得化合物15;

[0088] 3) 将化合物15加入溶剂中,在碱试剂存在条件下进行分子内关环反应,得化合物16;

[0089] 4) 将化合物16和溴代试剂加入溶剂中,进行溴代反应,得化合物17;

[0090] 5) 取4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯与化合物17加入溶剂中,在碱试剂作用下进行取代反应,得化合物18;

[0091] 6) 惰性气体保护下,将化合物18与乙烯基正丁基醚加入溶剂中,在催化剂和碱试剂存在条件下进行偶联反应,得化合物19;

[0092] 7) 将化合物19加入溶剂中,在酸作用下进行醚键断裂反应,得化合物20;

[0093] 8) 将化合物20加入溶剂中,在酸作用下发生Boc保护基脱除反应,即得所述的Palbociclib。

[0094] Palbociclib的制备方法中,除原料环戊胺外,其余原料的种类、加入量及技术参数的控制同上述式(I)所示的氘代Palbociclib的制备方法。环戊胺的用量同式(I)所示的氘代Palbociclib的制备方法中氘代环戊胺或氘代环戊胺盐的用量。

[0095] 一种上述的氘代Palbociclib衍生物的制备方法,包括将式(I)所示的氘代Palbociclib加入溶剂中,室温下通入HCl气体,反应后过滤,即得式(III)所示的氘代Palbociclib盐,其中R为HCl,即为氘代Palbociclib盐酸盐。

[0096] 其中,所述溶剂为二氯甲烷。

[0097] 一种上述的氘代Palbociclib衍生物的制备方法,包括将式(II)所示的氘代Palbociclib加入溶剂中,再加入羟乙基磺酸水溶液,反应后过滤,即得式(IV)所示的氘代Palbociclib盐,其中R为HOCH₂CH₂SO₃H,即为氘代Palbociclib羟乙基磺酸盐。

[0098] 其中,羟乙基磺酸与式(II)所示的氘代Palbociclib的摩尔比为1:1。所述溶剂为甲醇与水的混合物。所述反应的温度为35~55℃。

[0099] 一种上述的氘代Palbociclib衍生物在制备用于抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(CDK4/6)的抑制剂药物方面的应用。

[0100] 一种上述的氘代Palbociclib衍生物在制备治疗乳腺癌药物方面的应用。

[0101] 氘代药物是指将药物分子中的部分氢原子替换为氘,由于氘在药物分子中的形状和体积与氢基本上相同,氘代药物一般还会保留原来的生物活性和选择性。同时由于碳-氘键在较低的频率振动,强于碳-氢键,可直接影响药物的吸收、分布、代谢和排泄等属性,从而提高药物的疗效、安全性和耐受性。氘代药物具有研究时间短、耗资少、安全性及成功率高、受试人员少等优点,受到了广泛的关注。

[0102] 本发明的氘代 Palbociclib 衍生物,通过对 Palbociclib 的选择性氘代,改善了药物的药代性质,进而提高了药物的疗效、安全性和耐受性;本发明的氘代 Palbociclib 盐,提高了药物的溶解度和溶出速率;氘代 Palbociclib 衍生物的合成,为合成新型抗肿瘤药物提供了新的化合物;氘代 Palbociclib 衍生物与 Palbociclib 具有类似的生物活性,具有良好的药物应用前景。

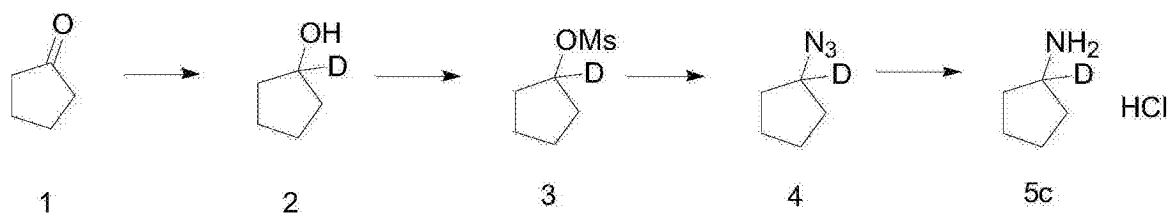
具体实施方式

[0103] 下面结合具体实施方式对本发明作进一步的说明。

[0104] 实施例 1

[0105] 氘代环戊胺盐酸盐的合成路线涉及化学式为:

[0106]



[0107] 氘代环戊胺盐酸盐,是由包括以下步骤的方法制备的:

[0108] a) 合成化合物 2:取 2.2g 的 LiAlD_4 加入 100ml 的乙醚 (Et_2O) 中,将体系冷却至 0°C ;在氮气保护下,缓慢滴加含有 8g 环戊酮(化合物 1)的乙醚溶液,滴加完毕后,体系升温至室温并继续反应 1h;反应结束后,加入饱和的饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应,用乙醚萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,得到 8g 无色透明液体化合物 2;

[0109] 化合物 2 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.78-1.74(m, 4H), 1.58-1.55(m, 4H);

[0110] b) 合成化合物 3:取 5.2g 的化合物 2 溶于 100ml 的二氯甲烷(DCM)中,加入三乙胺(Et_3N)25ml 和催化量的 DMAP,体系冷却至 0°C ;在氮气保护下缓慢滴加 15ml 的 MsCl (化合物 2、羟基活化试剂与碱试剂的摩尔比为 1:3:3)并反应 2h;反应结束后,向体系滴加饱和的 NH_4Cl 溶液淬灭反应,分液,有机相用水、饱和氯化钠溶液洗涤,干燥,浓缩,得 10g 浅红褐色液体化合物 3;

[0111] 化合物 3 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.98(m, 3H), 1.98-1.86(m, 4H), 1.84-1.73(m, 2H), 1.64-1.60(m, 2H);

[0112] c) 合成化合物 4:在氮气保护下,取 10g 化合物 3 以及 1eq 的 NaN_3 加入 100ml 的 DMF 中(叠氮基团供体与化合物 3 的摩尔比为 1:1),升温至 80°C 并反应过夜;反应结束后,体系降至室温,加入 H_2O 、乙醚萃取,合并有机相,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,干燥,浓缩,得 11g 化合物 4 粗品;

[0113] d) 合成化合物 5:取 11g 化合物 4 粗品加入 150ml 的 THF 与 5ml 的 H_2O 混合制成的混合溶剂中,分批加入 25g 三苯基膦(还原剂与化合物 4 的摩尔比为 1:1),室温反应 3h,反应完毕,向体系中滴加浓盐酸,直到反应体系呈弱酸性,浓缩体系,加入 H_2O ,乙酸乙酯萃取 3 次,浓缩水相,加入 20ml 丙酮,过滤,得 4g 白色固体化合物 5c。

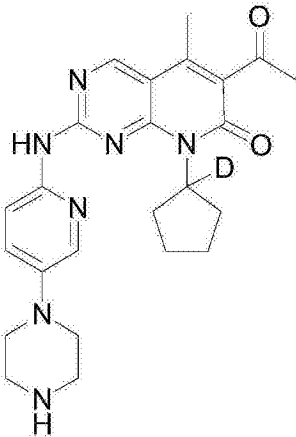
[0114] 化合物 5c 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.91-1.87(m, 2H), 1.61-

1.58 (m, 2H), 1.48-1.43 (m, 2H)。

[0115] 实施例 2

[0116] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物, 结构式如式 (I) 所示:

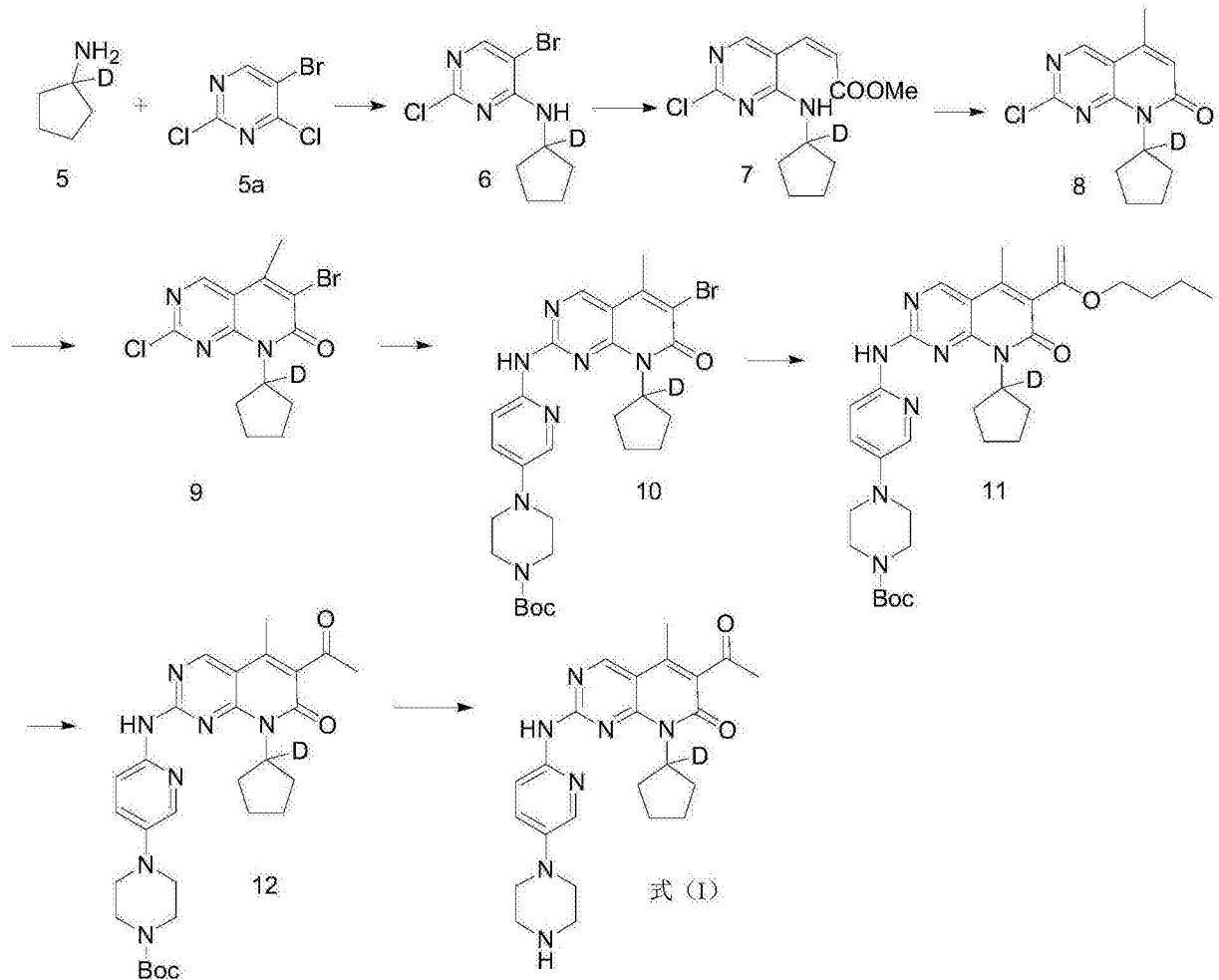
[0117]



式 (I)。

[0118] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物的合成路线涉及的化学式如下:

[0119]



[0120] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法, 包括下列步骤:

[0121] 1) 合成化合物 6:取 7g 实施例 1 所得化合物 5c(氘代环戊胺盐酸盐,在碱试剂作用下生成氘代环戊胺(化合物 5))溶于 100ml 无水乙醇中,加入 16ml 的 Et_3N ,搅拌条件下向体系内分批加入 9g 的 2,4-二氯-5-溴嘧啶(化合物 5a)(2,4-二氯-5-溴嘧啶与氘代环戊胺盐的摩尔比为 0.7:1),加完后继续反应 2h;反应结束后,过滤,滤液浓缩,加水析出白色固体,固体加入少量石油醚,搅拌 10 分钟后过滤,得到 8g 白色固体化合物 6;

[0122] 化合物 6 的核磁共振信息为: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 8.08(s, 1H), 5.44(s, 1H), 2.14-2.09(m, 2H), 1.77-1.73(m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.50-1.42(m, 2H);

[0123] 2) 合成化合物 7:取 8g 化合物 6、1eq 的巴豆酸甲酯、5% eq 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、10% eq 的 DABCO 、3eq 的 K_2CO_3 加入 50ml 的 DMF 中(化合物 6 与巴豆酸甲酯的摩尔比为 1:1,主催化剂、配体与化合物 6 的摩尔比为 0.05:0.10:1,碱试剂与化合物 6 的摩尔比为 3:1),氮气保护下加热至 85°C 并反应 3h;反应结束后,过滤,滤液加水并用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩,柱层析提纯得 1.8g 白色固体化合物 7;

[0124] 化合物 7 的核磁共振信息为: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.79(s, 1H), 5.96-5.94(d, 1H, $J = 1.36$), 4.89(s, 1H), 3.76(s, 3H), 2.41-2.40(d, 3H, $J = 1.28$), 2.11-2.06(m, 2H), 1.74-1.61(m, 4H), 1.42-1.35(m, 2H);

[0125] 3) 合成化合物 8:取 140mg 的 KOH 加入 20ml 的 DMF 中,体系冷却至 0°C ,氮气保护下缓慢滴加含有 800mg 化合物 7 的 DMF 溶液 7ml(碱试剂与化合物 7 的摩尔比为 0.9:1),反应 15min;反应结束后,将体系直接倾倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩,柱层析提纯得 350mg 白色固体化合物 8;

[0126] 化合物 8 的核磁共振信息为: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 8.74(s, 1H), 6.54-6.53(d, 1H, $J = 1.12$), 2.45-2.44(d, 3H, $J = 1.16$), 2.25-2.17(m, 2H), 2.13-2.09(m, 2H), 1.93-1.87(m, 2H), 1.69-1.65(m, 2H);

[0127] 4) 合成化合物 9:取 220mg 化合物 8、270mg 的 NaOAc 加入 20ml 乙酸中,氮气保护下加入 270mg 液溴(溴代试剂与化合物 8 的摩尔比为 2:1),体系升温至 50°C 反应 35h;反应结束后,体系降至室温,加入 Na_2SO_3 固体淬灭反应,体系浓缩除去部分乙酸,之后加入饱和 NaHCO_3 ,乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩,得 300mg 白色固体化合物 9;

[0128] 化合物 9 的核磁共振信息为: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 8.86(s, 1H), 2.67(s, 3H), 2.22-2.11(m, 4H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.70-1.66(m, 2H);

[0129] 5) 合成化合物 10:取 490mg 的 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯加入 15ml 无水甲苯中,体系冷却至 0°C ,滴加 1.05eq 的 LiHMDS ,滴加完毕后,升至室温继续反应 30min;反应结束后体系冷却至 0°C ,滴加含有 300mg 化合物 9 的甲苯溶液 5ml(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯与化合物 9 的摩尔比为 2:1,碱试剂与化合物 9 的摩尔比为 1.05:1),滴加完毕后,升至室温并反应 40min;反应结束后体系冷却至 0°C ,加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应,分液,有机相浓缩后,加入乙酸乙酯,过滤,得 450mg 黄色固体化合物 10;

[0130] 化合物 10 的核磁共振信息为: $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 8.82(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.19-8.16(d, 1H, $J = 9.04$), 8.05-8.04(d, 1H, $J = 2.76$), 7.35-7.32(dd, 1H, $J_1 = 2.92$, $J_2 = 9.12$), 3.62-3.60(t, 4H, $J = 4.84$), 3.13-3.11(t, 4H, $J = 4.72$), 2.61(s, 3H), 2.34-2.27(m, 2H), 2.12-2.07(m, 2H), 1.91-1.85(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.49(s, 9H);

[0131] 6) 合成化合物 11: 氮气保护下, 将 450mg 化合物 10、240mg 乙烯基正丁基醚、10mg 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、50mg 的 dppf、160mg 的 DIEPA 加入 20ml 的 n-BuOH 中 (乙烯基正丁基醚与化合物 10 的摩尔比为 3:1, 主催化剂、配体与化合物 10 的摩尔比为 0.05:0.10:1), 体系升温至 95°C 反应 20h; 反应结束后, 浓缩体系, 过柱 (DCM/EA:2/1), 柱层析提纯得 300mg 暗黄色固体化合物 11;

[0132] 化合物 11 的核磁共振信息: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.77(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H, $J = 9.04$), 8.05-8.04(d, 1H, $J = 2.6$), 7.35-7.32(dd, 1H, $J_1 = 2.92$, $J_2 = 9.08$), 4.53(d, 1H, $J = 2.24$), 4.18(d, 1H, $J = 2.24$), 3.88-3.84(t, 2H, $J = 6.6$), 3.63-3.60(t, 4H, $J = 4.84$), 3.13-3.10(t, 4H, $J = 4.76$), 2.42(s, 3H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.47-1.39(m, 2H), 0.96-0.92(t, 3H, $J = 7.36$);

[0133] 7) 合成化合物 12: 取 300mg 化合物 11 加入 20ml 二氯甲烷中, 室温下滴加约 0.5ml 浓盐酸, 搅拌 1h, 体系析出粘稠状黄色固体, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 调至体系呈弱碱性, 体系用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得 250mg 暗黄色固体化合物 12;

[0134] 化合物 12 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.17-8.14(d, 1H, $J = 9.08$), 8.06-8.05(d, 1H, $J = 2.84$), 7.35-7.31(dd, 1H, $J_1 = 2.96$, $J_2 = 9.08$), 3.62-3.60(t, 4H, $J = 4.84$), 3.14-3.11(t, 4H, $J = 4.76$), 2.55(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.36-2.31(m, 2H), 2.10-2.01(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.70-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H);

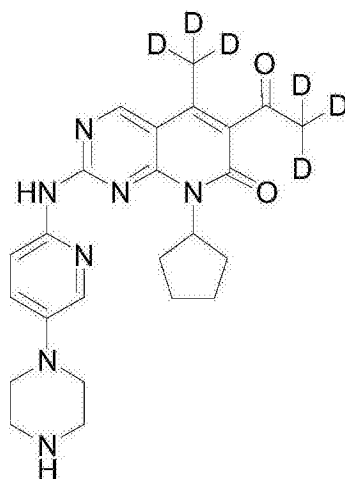
[0135] 8) 合成式 (I) 所示的氘代 Palbociclib: 取 250mg 化合物 12 加入 20ml 二氯甲烷中, 滴加 0.5ml 三氟乙酸, 搅拌 15h; 反应结束后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 中和至弱碱性, 体系用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩柱层析提纯得 180mg 黄色固体氘代 Palbociclib, 记为 TRN-302;

[0136] 所得氘代 Palbociclib 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.82(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17-8.15(d, 1H, $J = 9.04$), 8.06-8.05(d, 1H, $J = 2.84$), 7.35-7.31(dd, 1H, $J_1 = 2.96$, $J_2 = 9.08$), 3.17-3.15(t, 4H, $J = 4.24$), 3.06-3.09(t, 4H, $J = 4.24$), 2.55(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.34-2.31(m, 2H), 2.08-2.01(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.71-1.67(m, 2H)。

[0137] 实施例 3

[0138] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物, 结构式如式 (II) 所示:

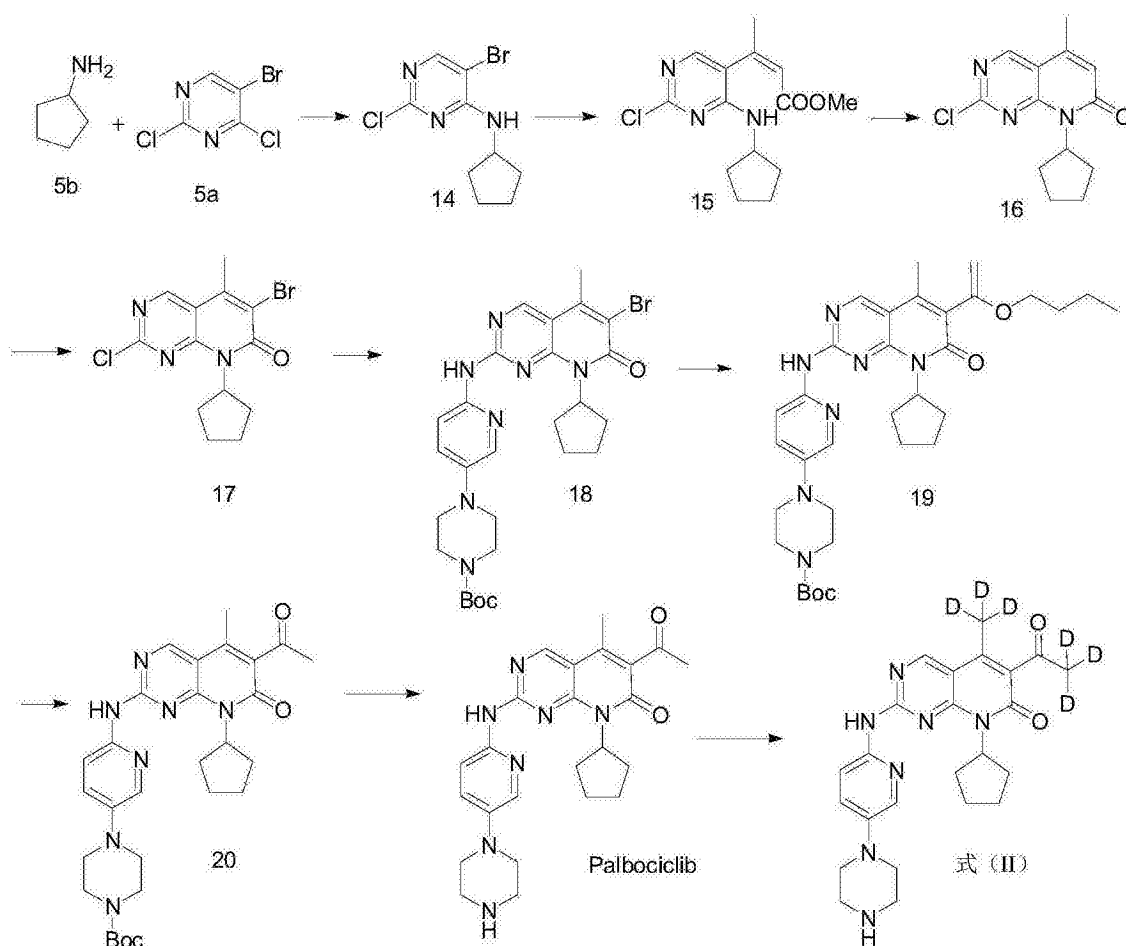
[0139]



式 (II)。

[0140] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物的合成路线涉及的化学式如下：

[0141]



[0142] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物的制备方法,包括下列步骤:

[0143] 1) 合成化合物 14:取 7g 环戊胺(化合物 5b)溶于 100ml 无水乙醇中,加入 16ml 的 Et_3N ,搅拌条件下向体系内分批加入 9g 的 2,4-二氯-5-溴嘧啶(化合物 5a),加完后继续反应 2h;反应结束后,过滤,滤液浓缩,加水析出白色固体,固体加入少量石油醚,搅拌 10 分钟后过滤,得到 8g 白色固体化合物 14;

[0144] 化合物 14 的核磁共振信息为： ^1H NMR(CDCl_3 , 400M) : δ 8.08(s, 1H), 5.44(s, 1H), 4.45-4.36(m, 1H), 2.15-2.10(m, 2H), 1.75-1.65(m, 4H), 1.50-1.42(m, 2H) ;

[0145] 2) 合成化合物 15 : 取 8g 化合物 14、1eq 巴豆酸甲酯、5% eq 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、10% eq 的 DABCO、3eq 的 K_2CO_3 , 加入 50ml 的 DMF 中 ; 氮气保护下加热至 85°C 并反应 3h ; 反应结束后, 过滤, 滤液加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析提纯得 1.9g 白色固体化合物 15 ;

[0146] 化合物 15 的核磁共振信息为： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.79(s, 1H), 5.96-5.94(d, 1H, $J = 1.36$), 4.89(s, 1H), 3.76(s, 3H), 4.47-4.38(m, 1H), 2.41-2.40(d, 3H, $J = 1.28$), 2.13-2.07(m, 2H), 1.74-1.64(m, 4H), 1.44-1.36(m, 2H) ;

[0147] 3) 合成化合物 16 : 取 140mg 的 KOH 加入 20ml 的 DMF 中, 体系冷却至 0°C , 氮气保护下缓慢滴加含有 800mg 化合物 15 的 DMF 溶液 7ml, 反应 15min ; 反应结束后, 将体系直接倾倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析提纯得 360mg 白色固体化合物 16 ;

[0148] 化合物 16 的核磁共振信息为： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.74(s, 1H), 6.54(d, 1H, $J = 1.12$), 5.89-5.80(m, 1H), 2.45(d, 3H, $J = 1.16$), 2.25-2.17(m, 2H), 2.13-2.09(m, 2H), 1.93-1.87(m, 2H), 1.69-1.65(m, 2H) ;

[0149] 4) 合成化合物 17 : 取 220mg 化合物 16、270mg 的 NaOAc 加入 20ml 乙酸中, 氮气保护下加入 270mg 液溴, 体系升温至 50°C 并反应 35h ; 反应结束后, 体系降至室温, 加入 Na_2SO_3 固体淬灭反应, 体系浓缩除去部分乙酸, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 之后用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得 290mg 白色固体化合物 17 ;

[0150] 化合物 17 的核磁共振信息为： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.86(s, 1H), 6.01-5.93(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.22-2.11(m, 4H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.70-1.66(m, 2H) ;

[0151] 5) 合成化合物 18 : 取 490mg 的 4-(6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯加入 15ml 无水甲苯中, 体系冷却至 0°C , 滴加 1.05eq 的 LiHMDS, 滴加完毕后, 升至室温继续反应 30min ; 反应结束后, 体系冷却至 0°C , 并滴加含有 300mg 化合物 17 的甲苯溶液 5ml, 滴加完毕后, 升至室温并反应 40min ; 反应结束后, 体系冷却至 0°C , 并加入饱和 NH_4Cl 溶液淬灭反应, 分液, 有机相浓缩后, 加入乙酸乙酯, 过滤, 得 470mg 黄色固体化合物 18 ;

[0152] 化合物 18 的核磁共振信息为： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.82(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.19-8.16(d, 1H, $J = 9.04$), 8.05-8.04(d, 1H, $J = 2.76$), 7.35-7.32(dd, 1H, $J_1 = 2.92$, $J_2 = 9.12$), 5.96-5.79(m, 1H), 3.62-3.60(t, 4H, $J = 4.84$), 3.13-3.11(t, 4H, $J = 4.72$), 2.61(s, 3H), 2.34-2.27(m, 2H), 2.12-2.07(m, 2H), 1.91-1.88(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.49(s, 9H) ;

[0153] 6) 合成化合物 19 : 氮气保护下, 取 450mg 化合物 18、240mg 乙烯基正丁基醚、10mg 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、50mg 的 dppf、160mg 的 DIEPA, 加入 20ml 的 $n\text{-BuOH}$ 中, 体系升温至 95°C 反应 20h ; 反应结束后, 浓缩体系, 柱层析提纯得 290mg 暗黄色固体化合物 19 ;

[0154] 化合物 19 的核磁共振信息为： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.77(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.22-8.20(d, 1H, $J = 9.04$), 8.05-8.04(d, 1H, $J = 2.6$), 7.35-7.32(dd, 1H, $J_1 = 2.92$, $J_2 = 9.08$), 5.95-5.86(m, 1H), 4.53(d, 1H, $J = 2.24$), 4.18(d, 1H, $J = 2.24$), 3.88-3.84(t, 2H, $J = 6.6$), 3.63-3.60(t, 4H, $J = 4.84$), 3.13-3.10(t, 4H, $J =$

4.76), 2.42(s, 3H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.47-1.39(m, 2H), 0.96-0.92(t, 3H, J = 7.36);

[0155] 7) 合成化合物 20:取 300mg 化合物 19 加入 20ml 二氯甲烷中, 室温下, 滴加约 0.5ml 浓盐酸, 搅拌 1h, 体系析出粘稠状黄色固体, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 调至体系呈弱碱性, 体系用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得 260mg 暗黄色固体化合物 20;

[0156] 化合物 20 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.84(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.17-8.14(d, 1H, J = 9.08), 8.06-8.05(d, 1H, J = 2.84), 7.35-7.31(dd, 1H, J1 = 2.96, J2 = 9.08), 5.85-5.76(m, 1H), 3.62-3.60(t, 4H, J = 4.84), 3.14-3.11(t, 4H, J = 4.76), 2.55(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.36-2.31(m, 2H), 2.10-2.01(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.70-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H);

[0157] 8) 合成 Palbociclib:取 250mg 化合物 20 加入 20ml 二氯甲烷中, 滴加 0.5ml 三氟乙酸, 搅拌 15h; 反应结束后, 加入饱和 NaHCO_3 溶液, 体系中和至弱碱性, 并用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 浓缩柱层析提纯得 180mg 黄色固体 Palbociclib;

[0158] 所得 Palbociclib 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.82(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17-8.15(d, 1H, J = 9.04), 8.06-8.05(d, 1H, 2.84), 7.35-7.31(dd, 1H, J12 = 2.96, J13 = 9.08), 5.92-5.83(m, 1H), 3.17-3.15(t, 4H, J = 4.24), 3.06-3.09(t, 4H, J = 4.24), 2.55(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.34-2.31(m, 2H), 2.08-2.01(m, 2H), 1.90-1.85(m, 2H), 1.71-1.67(m, 2H);

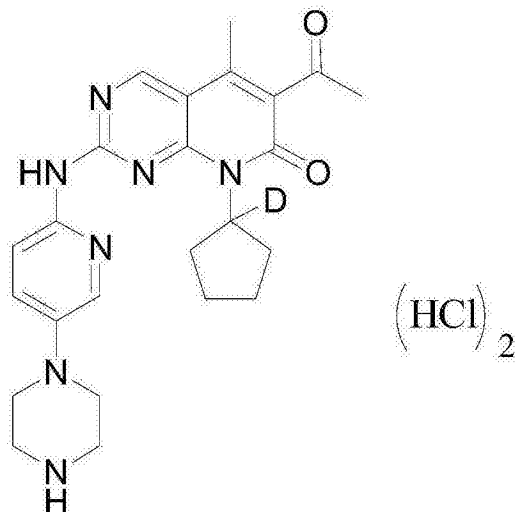
[0159] 9) 合成式 (II) 所示的氘代 Palbociclib:取 100mg 的 Palbociclib、300mg 的 K_2CO_3 加入 12ml 的 1,4-二氧六环 (Dioxane) 与 4ml 的 D_2O 混合制成的混合溶剂中, 体系加热至 105°C 并搅拌过夜, 体系浓缩, 加入二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得 100mg 的氘代 Palbociclib, 记为 TRN-303;

[0160] 所得氘代 Palbociclib 的核磁共振信息为: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.82(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.17-8.14(d, 1H, J = 9.04), 8.06-8.05(d, 1H, J = 2.8), 7.34-7.31(dd, 1H, J1 = 2.92, J2 = 9.08), 5.92-5.83(m, 1H), 3.16-3.14(t, 4H, J = 7.04), 3.08-3.05(t, 4H, J = 5.2), 2.38-2.31(m, 2H), 2.06-2.05(m, 2H), 1.90-1.87(m, 2H), 1.72-1.68(m, 2H);

[0161] 实施例 4

[0162] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物 (氘代 Palbociclib 盐酸盐), 结构式如式 (V) 所示:

[0163]



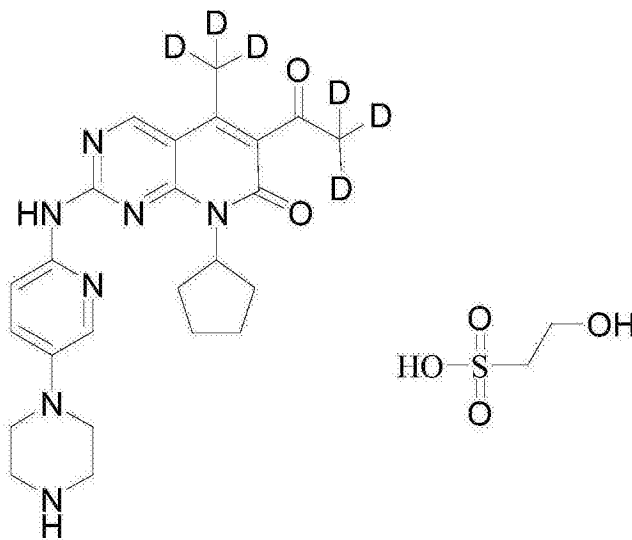
式 (V)。

[0164] 本实施例的氘代 Palbociclib 盐酸盐的制备方法,包括:取 50mg 实施例 2 所得氘代 Palbociclib 加入 20ml 干燥二氯甲烷中,室温搅拌,通入 HCl 气体,过滤,取滤饼用二氯甲烷洗涤,即得如式 (V) 所示氘代 Palbociclib 盐酸盐。¹H NMR(400MHz, DMSO-d⁶): δ 9.16(s, 2H), 9.00(s, 1H), 8.09-8.08(d, J = 2.60, 1H), 7.97-7.85(d, J = 9.30, 1H), 7.81-7.79(d, J = 9.20, 1H), 3.43-3.41(m, 4H), 3.25-3.20(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.25-2.22(m, 2H), 1.92-1.89(m, 2H), 1.80-1.77(m, 2H), 1.61-1.59(m, 2H)。

[0165] 实施例 5

[0166] 本实施例的氘代 Palbociclib 衍生物(氘代 Palbociclib 羟乙基磺酸盐),结构式如式 (VI) 所示:

[0167]



式 (VI)。

[0168] 本实施例的氘代 Palbociclib 羟乙基磺酸盐的制备方法,包括:取 45mg 实施例 3 所得氘代 Palbociclib 加入 3ml 甲醇与 0.5ml 的 H₂O 混合制成的混合液中,搅拌条件下将体系加热至 55℃;称取羟乙基磺酸水溶液 20mg(其中,羟乙基磺酸的质量百分含量为 80%, 1eq),加入 1ml 的 H₂O 稀释,稀释液缓慢滴加入反应体系,至反应体系接近澄清,降低体系温

度到 35℃, 过滤, 甲醇洗滤饼, 滤液浓缩至 2ml, 4℃ 下静置过夜, 固体析出, 过滤, 即得如式 (VI) 所示氘代 Palbociclib 羟乙基磺酸盐。¹H NMR(400M, D2O): δ 8.92(s, 1H), 8.02-7.99(dd, J₁₂ = 2.52, J₁₃ = 8.96, 1H), 7.73(s, 1H), 7.40 - 7.38(d, J = 9.56, 1H), 5.76-5.67(m, 1H), 3.85-3.82(t, J = 6.64, 2H), 3.45-3.43(m, 4H), 3.39-3.37(m, 4H), 3.05-3.02(t, J = 6.60, 2H), 2.05-2.00(m, 2H), 1.9-1.83(m, 4H), 1.63-1.60(m, 2H)。

[0169] 实验例 1

[0170] 本实验例对实施例 2、3 所得氘代 Palbociclib 衍生物的生物活性进行检测。样品信息: 包括式 (I) 所示的氘代 Palbociclib、式 (II) 所示的氘代 Palbociclib、Palbociclib 共 3 个化合物。

[0171] 实验内容: 分别测试了式 (I) 所示的氘代 Palbociclib、式 (II) 所示的氘代 Palbociclib、Palbociclib 对细胞周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4) 及细胞周期蛋白依赖性激酶 6(CDK6) 的抑制作用。

[0172] 实验结果如表 1 所示。

[0173] 表 1 生物活性实验结果

[0174]

化合物编号	IC50 (CDK2/Cyclin A1)	IC50 (CDK4/Cyclin D1)	IC50 (CDK6/Cyclin D1)
-------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

[0175]

Palbociclib	3.34μM	11.7nM	0.023nM
氘代 Palbociclib 式 (I)	2.41μM	9.82nM	0.15nM
氘代 Palbociclib 式 (II)	4.29μM	14.9nM	0.038nM

[0176] 实验结果表明, 本发明的式 (I) 所示的氘代 Palbociclib、式 (II) 所示的氘代 Palbociclib 与 Palbociclib 具有相似的生物活性。

[0177] 实验例 2

[0178] 本实验例对实施例 2-3 所得氘代 Palbociclib 衍生物进行药物代谢实验。

[0179] 取实施例 2、实施例 3 所得氘代 Palbociclib 衍生物及 Palbociclib, 将这三种化合物分别按 5mg/kg 的剂量对大鼠进行灌胃给药; 分别以 5mg/kg 的剂量对大鼠静脉注射给予三种化合物, 测定给药后化合物在大鼠血浆中的浓度, 计算出相关的药代动力学参数。

[0180] 实验结果为:

[0181] 1) Palbociclib 静注组 AUC_{0-t} 为 985.5 μg/L·h, t_{1/2} = 2.9h; 灌胃组 AUC_{0-t} 为 336.2 μg/L·h, C_{max} 为 48.5 μg/L, t_{1/2} = 8.2h, 绝对生物利用度为 34.1%;

[0182] 2) 实施例 2 所得氘代 Palbociclib 式 (I) 静注组 AUC_{0-t} 为 1498.8 μg/L·h, t_{1/2} = 3.5h; 灌胃组 AUC_{0-t} 为 511.1 μg/L·h, C_{max} 为 89.5 μg/L, t_{1/2} = 6.6h, 绝对生物利用度为 34.1%;

[0183] 3) 实施例 3 所得氘代 Palbociclib 式 (II) 的静注组 AUC_{0-t} 为 1842.6 μg/L·h, t_{1/2} = 6.52; 灌胃组 AUC_{0-t} 为 645.5 μg/L·h, C_{max} 为 99.2 μg/L, t_{1/2} = 12.4h, 绝对生物利

用度为 35.4%。

[0184] 药代结果表明本发明合成的氘代 Palbociclib 衍生物具有更好的药代性质,尤其是氘代 Palbociclib 式 (II) 化合物,具有更高的体内稳定性,有良好的应用前景。