

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.02.006

甲磺酸伊马替尼的合成^{*}

王保国 刘玉凤 狄国杰 许鹏飞 朱 鹏 付茂文

(济宁医学院药学院, 山东 日照 276826)

摘 要 **目的** 研究和改进甲磺酸伊马替尼的合成工艺。**方法** 以 3-乙酰吡啶、4-甲基-3-硝基苯胺等为原料, 经过环合、氯化、还原、缩合, 进而与甲磺酸成盐得到甲磺酸伊马替尼。**结果** 目标化合物经质谱、核磁共振氢谱等确证, 总收率 45.7%。**结论** 该合成方法简便, 成本低, 适合工业化生产。

关键词 伊马替尼; 合成; 酪氨酸激酶抑制剂

中图分类号: R914.5 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)04-103-03

Synthesis of imatinib mesylate

WANG Bao-guo, LIU Yu-feng, DI Guo-jie, et al

(Pharmaceutical College, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract; Objective To research and improve the synthesis of imatinib mesylate. **Methods** Using 3-acetylpyridine and 4-methyl-3-nitroaniline as raw materials, imatinib mesylate was synthesized by cyclization, chlorination, reduction, condensation and salification with methane sulfonic acid. **Results** The structure of target compound was identified by MS and ¹H-NMR. The overall yield was 45.7%. **Conclusion** The simple cost-saving synthetic method can be used in the industrial preparation.

Key words: Imatinib; Synthesis; Tyrosine kinases inhibitor

甲磺酸伊马替尼的化学名称为 4-(4-甲基哌嗪基-1-甲基)-N-[4-甲基-3-[4-(3-吡啶基)嘧啶-2-氨基]]苯甲酰胺甲磺酸盐, CAS 登记号为 220127-57-1, 分子式为 C₂₉H₃₁N₇O · CH₄O₃S, 分子量为 589.71。伊马替尼(游离碱)的分子式为 C₂₉H₃₁N₇O, CAS 登记号为 152459-95-5, 分子量为 493.60。

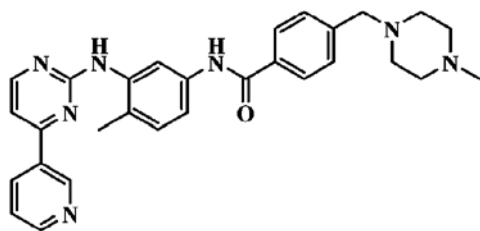


图 1 伊马替尼结构式

伊马替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinases inhibitor, TKI), 由瑞士诺华(Novartis)公司开发, 于 2001 年获得美国 FDA 批准上市, 临床上用于治疗慢性髓细胞白血病。2002 年 2 月, 美国 FDA 又批准本品用于治疗胃肠道间质细胞瘤(GIST)。伊马替尼在我国经过一年多的临床

试验和审查后, 于 2002 年 4 月 17 日获得国家食品药品监督管理局(SFDA)的生产批文, 并于第三季度首次以商品名“格列卫”进入医院终端, 产品入市后起步较快。

甲磺酸伊马替尼的合成方法主要有以下三种方法。

方法一^[1]: 以 3-溴吡啶为起始原料与 2,4-二氯嘧啶得到 2-氯-4-(3-吡啶基)嘧啶, 然后与对硝基邻甲基苯胺反应得到 N-(2-甲基-4-硝基苯基)-4-(3-吡啶基)-嘧啶-2-胺。进一步还原后与 4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)苯甲酰氯缩合得到伊马替尼。

方法二^[2]: 是先将 2-甲基-5-硝基苯胺与单氰胺反应, 催化氢化得到 2-甲基-5-氨基苯基胍, 然后与 α,β-不饱和酮缩合得到 2-[N-(2-甲基-5-氨基苯基)氨基]-4-(3-吡啶基)嘧啶, 产物与 4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)苯甲酰氯缩合得到伊马替尼, 伊马替尼与甲磺酸反应得到甲磺酸伊马替尼。

方法三^[3]: 以 3-乙酰吡啶、N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛为原料合成 α,β-不饱和酮, 2-甲基-5-硝基苯胺与单胺反应得到胍, 胍与 α,β-不饱和酮成环得到 2-苯胺取代嘧啶, 再以钨碳催化氢化得到

^{*} [基金项目] 济宁医学院 2008 年青年基金项目

2-[N-(2-甲基-5-氨基苯基)氨基]-4-(3-吡啶基)嘧啶,产物与4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)苯甲酰氯缩合得到伊马替尼,伊马替尼与甲磺酸反应得到甲磺酸伊马替尼。

以往的伊马替尼的合成方法中,其合成工艺产率低,周期长,原料利用不充分,并且一些原料药价格比较高,从而给生产制备及经济上都带来困难。

本实验旨在探索提高伊马替尼中间体的产率,进而提高伊马替尼的产率,缩短合成周期,并避免使用价格昂贵的催化剂等,设计并改进伊马替尼的合成工艺。合成路线如下:

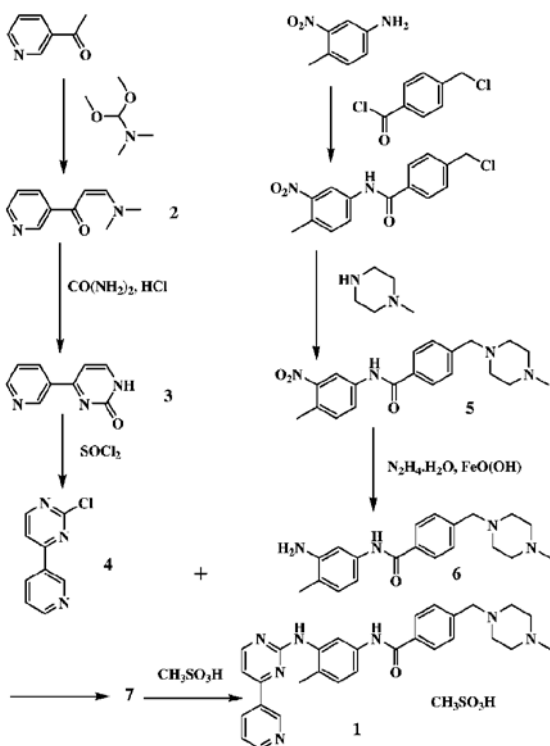


图2 甲磺酸伊马替尼合成路线

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

WRS-A 数字熔点仪(上海晶科物理化学有限公司),温度未校正;Micromass ZabSpec 高分辨质谱仪;日本电子 JNM-ECA-400 超导核磁共振仪(TMS 为内标)。所用原料及试剂纯度均为分析纯。

1.2 合成步骤

1.2.1 3-(3-二甲氨基烯丙酰基)吡啶(2)的合成^[4] 3-乙酰吡啶(40.80g, 336.8mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA, 60.26g, 505.7mmol)加入 250ml 三颈瓶中, N₂ 保护, 90℃ 下回流, 搅拌反应 12 h, 冷却至室温后, 转移至茄

形瓶中减压浓缩, 然后加入二氯甲烷:石油醚(2:1)的混合溶剂, 冰箱放置结晶 4h, 过滤, 用混合溶剂洗涤, 干燥, 得桔黄色结晶 2 (50.91g), 收率 85.8%, mp 65~66℃(文献^[5]:收率 50.1%, mp 66~67℃)。

1.2.2 4-(3-吡啶基)-2-嘧啶酮(3)的合成 2 (10.0g, 56.7mmol)和尿素(5.0g, 83.3 mmol)加入 250ml 四颈烧瓶中, 机械搅拌, 滴加 1.2ml 甲磺酸, 于 145~150℃ 下搅拌, 反应 4.5h 后, 将混合物降温至 90℃, 然后加入 70ml 正丁醇, 于 80℃ 下搅拌回流 1h, 冷却至 15℃。抽滤, 80℃ 干燥, 即得土黄色固体产物 3 (7.41g), 收率 82.5%(文献^[1]:收率 60%)。

1.2.3 4-(3-吡啶基)-2-氯-嘧啶(4)的合成

3 (3.0g, 17.3mmol)加入 100ml 三颈瓶中, 滴加二氯亚砷 18ml, 在 50℃ 下反应 4.5h, 然后蒸出大部分二氯亚砷, 用碳酸钠溶液调节 PH 至 8。将溶液用 50ml 乙酸乙酯萃取, 萃取两次, 合并乙酸乙酯层, 减压浓缩得产物 4 (2.62g), 收率 78.9%, mp 142~143℃(文献^[1]:收率 56%)。

1.2.4 N-(4-甲基-3-硝基苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)苯酰胺(5)的合成^[6] 将 4-甲基-3-硝基苯胺(8.0g, 52.6mmol)、无水碳酸钾(20.0g)和 THF (120ml)加入反应瓶中, 室温搅拌下加入对氯甲基苯甲酰氯(15.6g, 82.5mmol), 搅拌反应 1h, 然后加入 N-甲基哌嗪(30.0g, 299.5mmol), 同样搅拌反应 1h。抽滤掉体系中的固体, 滤液减压浓缩至干, 在剧烈搅拌下加水(100ml), 室温搅拌结晶 1h。抽滤, 烘干得黄色结晶 5 (17.07g), 收率 88.1%, mp 157~158℃。

1.2.5 N-(4-甲基-3-氨基苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)苯酰胺(6)的合成 5 (6.5g, 17.6mmol), 80%含量的水合肼 4ml, 氢氧化氧铁 2.75g(自制)^[7], 甲醇 30ml 加入反应瓶中, 加热回流, 反应 2h, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到黄色粉末 6 (4.68g), 收率 78.4%, mp 134~135℃^[8-9]。

1.2.6 伊马替尼(7)的合成 6 (1.50g, 4.43 mmol)溶于 25ml DMF 中, 加入氢化钠 0.75g, 升温到 30℃ 左右, 搅拌 10min, 再加入 4 (1.05g, 5.96mmol)搅拌, 然后升温到 100℃, 搅拌至反应完全, 而后滴加 30ml 水, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到油状物, 冰箱放置 12h 后室温放置 2h, 用乙腈重结晶可得到黄色晶体 7 (1.62g), 收率 74.1%, mp 210~213℃(文献^[1]:收率 70%,

mp210~213℃)。

1.2.7 甲磺酸伊马替尼(1)的合成 7(1.20g, 2.43 mmol)溶于 25ml 热乙醇,滴加甲磺酸(0.24g,2.50mmol)乙醇溶液,回流 20 min,减压浓缩至原体积的一半,冷却析晶,过滤,乙醇重结晶,得浅黄色晶体 1(1.28g),收率 89.3%, mp215~219℃。FAB-MS m/z : 590.2 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ (ppm): 2.16(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.36(bris, 8H), 3.53(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.53-7.41(m, 5H), 7.90(d, 2H), 8.08(d, 1H), 8.48(m, 1H), 8.51(d, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.97(s, 1H), 9.27(d, 1H), 10.16(s, 1H)。

2 结论

在制备化合物 4 时,采用二氯亚砒代替文献中的三氯氧磷为氯化剂,可重复利用,后处理简便;采用 Na_2CO_3 代替 NaOH 处理过量氯化剂,因碱性弱,不易发生副反应,故产率较高。试剂用量少,可降低成本。

在制备化合物 5 时,采用一锅法,在一个反应器内完成,中间不需要分离处理,节省了人力物力。

在制备化合物 6 时,以水合肼为还原剂,避免了氢气及毒性较大的氯化亚锡,减少了生产中的不安全因素;使用氢氧化钨铁作为催化剂,简便易得,避免使用昂贵的铂或钯,极大降低了原料成本。

本实验方法避免使用昂贵的化学试剂,具有安

全环保、原料价廉易得、可降低成本,以原料 4-甲基-3-硝基苯胺计总收率达 45.7%,适合工业化生产。

参考文献:

- [1] Huang AL, Liu X, Lior Z, et al. Novel process for preparing Imatinib[P]. US:2006149061, 2006-07-06.
- [2] Paul WM, Werne RB, Jose FB. Urea derivatives of STI571 as inhibitors of Bcr-Abl and PDGFR kinases[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 5793-5797.
- [3] Zimmermann J. Pyrimidine derivatives and processes for the preparation thereof[P]. US:5521184, 1996-05-28.
- [4] 李铭东, 李东, 吉民. 甲磺酸伊马替尼的合成[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(3): 228-229.
- [5] Dusza JP, Albright JD. Substituted pyrazolo(1,5-a)pyrimidines and their use as anxiolytic agents[P]. US: 4281000, 1981-07-28.
- [6] 陈敦, 黄荷香, 宋帅娟, 等. 甲磺酸伊马替尼的合成[J]. 精细与专用化学品, 2007, 15(8): 23-25.
- [7] 孙继铨, 尚志强, 陈华. 治疗慢性粒细胞白血病伊马替尼中间体的制备方法[P]. CN:101701015, 2010-05-05.
- [8] Kompella AK, Thungathurthi SR, Bhujanga Rao AKS, et al. Novel polymorphic form of Imatinib mesylate and a process for its preparation[P]. WO: 2005077933, 2005-08-25.
- [9] Kompella AK, Bhujanga Rao AKS, Sreenivas R, et al. Novel phenylaminopyrimidine derivatives as inhibitors of bcr-abl kinase[P]. WO: 2006027795, 2006-03-16.

(收稿日期 2012-03-03)

(上接第 96 页)

参考文献:

- [1] Witkovsky P, Schutte M. The organization of dopaminergic neurons in vertebrate retinas[J]. Visual neuroscience, 1991, 7(1-2): 113-124.
- [2] Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock[J]. Science, 2002, 295(5557): 1070-1073.
- [3] Zhang DQ, Wong KY, Sollars PJ, et al. Intraretinal signaling by ganglion cell photoreceptors to dopaminergic amacrine neurons[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(37): 14181-14186.
- [4] Zhang DQ, Stone JF, Zhou T, et al. Characterization of genetically labeled catecholamine neurons in the mouse retina[J]. Neuroreport, 2004, 15(11): 1761-1765.
- [5] Zhang DQ, Zhou TR, McMahon DG. Functional heterogeneity of retinal dopaminergic neurons underlying their multiple roles in vision[J]. The Journal of neuroscience; the official journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(3): 692-

699.

- [6] Ruan GX, Zhang DQ, Zhou T, et al. Circadian organization of the mammalian retina[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(25): 9703-9708.
- [7] Witkovsky P, Veisenberger E, LeSauter J, et al. Cellular location and circadian rhythm of expression of the biological clock gene Period 1 in the mouse retina[J]. The Journal of neuroscience; the official journal of the Society for Neuroscience, 2003, 23(20): 7670-7676.
- [8] Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice[J]. Nature, 2003, 424(6944): 76-81.
- [9] Hattar S, Liao HW, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity[J]. Science, 2002, 295(5557): 1065-1070.
- [10] Zhang DQ, Zhou T, Ruan GX, et al. Circadian rhythm of Period1 clock gene expression in NOS amacrine cells of the mouse retina[J]. Brain research, 2005, 1050(1-2): 101-109.

(收稿日期 2012-03-15)