

文章编号:1674-2869(2014)05-0001-04

多韦替尼乳酸盐的合成

陈金芳¹,朱冬斌²,王亚²,徐启明³

1. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学),湖北 武汉 430074;

2. 武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430074;

3. 新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室(武汉工程大学),湖北 武汉 430074

摘要:为了解决多韦替尼乳酸盐合成工艺中操作比较繁琐的问题,以5-氯-2-硝基苯胺和N-甲基哌嗪为原料,经取代、还原、在酸性条件下与3-乙氧基-3-亚胺基丙酸乙酯盐酸盐回流成环,最后在碱性条件下与2-氨基-6-氟苯腈进行环合得到多韦替尼,与乳酸成盐,得到终产品多韦替尼乳酸盐。通过对反应过程中的每步反应工艺条件研究,得到各步工艺条件:取代反应不采用溶剂, $n(5\text{-氯-2-硝基苯胺}):n(\text{N-甲基哌嗪})=1:2.5$,产率可达97.8%;在氨取代反应中2-氟-6-胺基苯腈的产率为85%;在还原的过程中,选择在80℃时钨碳催化加氢;在40℃下采用六甲基硅胺钾作为碱合成多韦替尼,最终产率达到44.5%。

关键词:多韦替尼;抗肿瘤;合成

中图分类号:R914.5

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2014.05.001

0 引言

多韦替尼乳酸盐(Dovitinib Lactic Acid Salt)化学名为4-氨基-5-氟-3-〔5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基〕-2(1H)-喹啉酮的乳酸盐,分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}\cdot\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$ 。通过抗增殖活性和抗血管生存活性表现出抗肿瘤作用。多韦替尼在肝癌细胞的异种移植的模型实验中,具有抗肿瘤的作用。

多韦替尼乳酸盐是在隔绝空气的情况下,5-氯-2-硝基苯胺和4-甲基哌嗪^[1-2]在无水乙醇中回流12 h,得到5-(4-甲基哌嗪基-1-基)-2-硝基苯胺^[3](**2**),然后把硝基还原得4-(4-甲基哌嗪基-1-基)邻苯二胺^[4](**3**),在酸性条件下与3-乙氧基-3-亚胺基丙酸乙酯盐酸盐(**4**)回流成环,得苯并咪唑化合物^[5](**5**),然后在碱性条件下化合物5与2-氨基-6-氟苯腈环合得多韦替尼^[6-8],最后多韦替尼与乳酸成盐得到多韦替尼乳酸盐。虽然该合成路线步骤相对较少,但收率不高,并且中间产物〔4-(4-甲基哌嗪基-1-基)邻苯二胺〕在空气中易变质,而且整个后处理过程中存在操作繁琐等缺点。实验针对上述合成路线的缺点做了如下改进:
a、合成化合物**2**时不再使用无水乙醇作为溶剂,直接用4-甲基哌嗪既做溶剂同时也做反应物。

b、化合物**3**苯环上含有两个氨基在空气中不稳定,用锌粉在酸性条件下、硫化物还原,由于反应温度比较高,而产物比较容易氧化,容易出现杂质,需要纯化且后处理比较复杂,而改用质量分数为10%的湿Pd/C催化氢化还原后,便于实验过程中的操作,保证隔绝空气,避免产物的氧化,过滤反应液可获得化合物**3**的乙醇溶液投入下一步,不会影响实验结果;c、同时化合物**5**不需要过柱纯化,在碱性条件下进行下一步环合反应,可以得到多韦替尼,反应的后处理简单,产率不仅没有降低而且有所提高。具体的合成路线见图1。

1 实验部分

1.1 仪器和原料

1.1.1 仪器 熔点仪;Waters-600E 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);低温冷却液循环泵(巩义市英峪予华仪器厂);ZF-3 三用紫外分析仪(巩义市英峪予华仪器厂)。

1.1.2 试剂 5-氯-2-硝基苯胺(国药集团化学试剂有限公司,质量分数为97%);3-乙氧基-3-亚胺基丙酸乙酯盐酸盐(上海德默医药科技有限公司,质量分数为95%);其他试剂均为国产分析纯,未经特别说明,均未处理。

收稿日期:2014-03-17

作者简介:陈金芳(1957-),男,湖北黄梅人,教授,硕士研究生导师,研究方向:化学工程与技术。

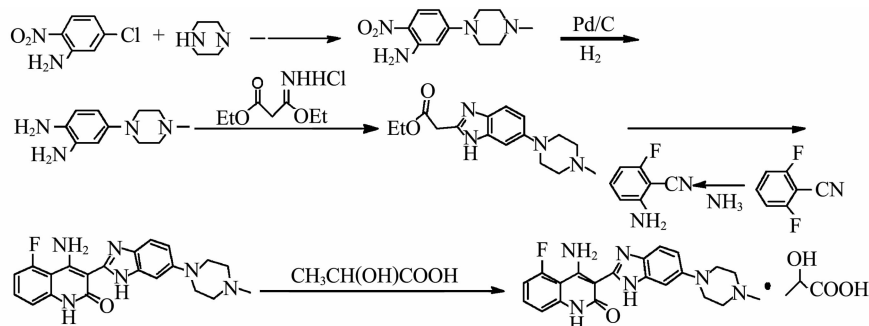


图 1 多韦替尼乳酸盐的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of Dovitinib lactic acid salt

1.2 操作步骤

1.2.1 5-(4-甲基哌嗪)-2-硝基苯胺(2)的制备

2-硝基-5-氯苯胺 125 g (0.724 mol) 加入三颈瓶中, 再加入 218 g (2.18 mol) 4-甲基哌嗪, 加冷凝管, N_2 保护, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应过夜, TLC (薄层色谱) 显示反应进行彻底, 原料点消失, 将反应液缓慢倒入 500 mL 水的 1 L 的烧杯中, 边倒边搅拌, 逐渐有黄色固体析出. 过滤, 固体用水 250 mL 分散洗涤, 搅拌 0.5 h, 过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚 125 mL 洗涤两次, 得固体, 将固体置于真空干燥箱在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 干燥. 得到 167.5 g 黄色固体. 收率约为 97.8%. 熔点: $152.5\text{ }^\circ\text{C}$ (文献[1]值 $151\sim 153\text{ }^\circ\text{C}$).

1.2.2 2-氟-6-氨基苯腈(7)的制备 将 2,6-二氟苯腈 150 g 加入 1 000 mL 三颈瓶中, 装有冷凝管, 温度计, 加入 800 mL 二甲亚砜, 通氨气, 升温到 $75\sim 90\text{ }^\circ\text{C}$, 调节通氨气的量, 控制内温不超过 $90\text{ }^\circ\text{C}$, 通氨气约 8 h, TLC 监控反应到原料消耗完了, 将反应液趁热缓慢的倒入 10 L 水中, 边倒水边搅拌, 慢慢地会有白色固体析出, 静置, 冷却到室温, 过滤干燥得产品约 130 g, 熔点: $125.2\text{ }^\circ\text{C}$ (文献[8]值 $124\sim 127\text{ }^\circ\text{C}$) 收率约 85%.

1.2.3 2-氨基-4-(4-甲基哌嗪)-苯胺(4)的制备

一个 500 mL 的四口瓶, 装有机机械搅拌桨、温度计、冷凝管和进气口. 将化合物(2)固体 30 g (0.127 mol) 加入 500 mL 四口瓶中, 加入 300 mL 无水乙醇, 3 g (0.002 8 mol) 质量分数为 10% Pd/C, 通氢气, 搅拌到溶液中无固体, TLC 显示原料消失. 反应时间为 6 h. 趁热过滤, 用乙醇洗滤饼.

1.2.4 6-(4-甲基哌嗪)-1-氢-苯并咪唑-2-乙酸乙酯(5)的制备

在上一步反应液中, 加入 62 g (0.317 mol) 3-乙氧基-3-亚胺基丙酸乙酯盐酸盐, 用氮气置换反应体系里的氢气, 通氮气保护, 升温到 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 回流过夜, TLC 监控到反应完全, 旋干乙醇, 加二氯甲烷 300 mL, 加水 30 mL, 用氨水调至碱性 pH 约 10, 有机层用水洗涤, 无水硫酸镁

干燥, 旋干得白色固体, 干燥约 28.2 g, 二步收率约 74%.

1.2.5 多韦替尼的制备 将化合物(5)白色固体 21 g (69 mmol) 加入 1 000 mL 四口瓶中, 装有配套的冷凝管, 机械搅拌桨、温度计和进气口. 加无水四氢呋喃(重蒸过的)300 mL, 白色固体完全溶解. 将化合物(7)白色固体 9.5 g 溶解在 50 mL 四氢呋喃(THF)中, 加入四口瓶中, 升温到 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴加 KHMDS (1 mol/L) 310 mL, 反应放出大量热, 升温明显, 保持 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应过夜, 旋去约 1/2 (300 mL) 的四氢呋喃, 倒入 1 500 mL 水中, 析出黄绿色固体, 在真空干燥箱中干燥得固体约 12.9 g, 熔点: $286.5\text{ }^\circ\text{C}$ (文献[1]值: $285\sim 287\text{ }^\circ\text{C}$) 收率约 47.9%.

1.2.6 多韦替尼乳酸盐的制备 将多韦替尼 12.4 g, 加无水乙醇 100 mL, 水 8.7 mL, 加入乳酸 6.3 g, 加热回流 0.5 h, 冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 无固体析出, 旋干乙醇, 加乙腈 100 mL, 析出黄灰色固体, 过滤、干燥得固体 13.1 g, 收率约为 85%.

2 结果与讨论

2.1 溶剂对 5-(4-甲基哌嗪基-1-基)-2-硝基苯胺收率的影响

在 5-(4-甲基哌嗪基-1-基)-2-硝基苯胺的制备中, 实验不需要额外的溶剂, 而是将 4-甲基哌嗪既作为溶剂又作为反应物, 将反应体系温度提升至 $100\text{ }^\circ\text{C}$, 提高了反应速率, 缩短了反应时间. 反应过夜后, TLC 检测反应发现原料 5-氯-2-硝基苯胺消耗完了. 通过工艺改进后, 提高了产率, 节约了成本, 且简化了后处理过程, 使其更加具有工业化生产潜力.

此步反应是取代反应, 通常需要在溶剂中反应, 但是由于甲基哌嗪本身是液体, 可以同时作为反应物又作为溶剂. 本实验考察了使用不同的溶剂对产物收率的影响, 实验结果见表 1.

表1 溶剂对化合物(2)收率的影响

Table 1 Influence of solvent on yield of compound(2)

序号	溶剂	反应温度/℃	收率/%
1	无溶剂	105	97.8
2	乙醇(质量分数为95%)	105	98.3
3	无水乙醇	105	98.5
4	去离子水	105	97.5
5	氯化钠+去离子水	105	93.9
6	乙二醇	105	92.7
7	4 mol/L 氯化钠溶液	105	96.1

2.2 反应温度对2-氟-6-氨基苯腈(7)收率的影响

不同的反应温度对产物的收率有很大的影响,温度较低时,反应物中的活化分子的数量较小,随着温度的升高,活化分子的百分比增加,反应也会剧烈;但是随着温度的不停的升高,反应物分子中的反应位点增多,副反应增加,不仅增加了后处理的难度,而且产率下降.温度对化合物(7)收率的影响.结果如表2.

表2 反应温度对化合物(7)收率的影响

Table 2 Influence of reaction temperature on yield of compound (7)

序号	温度/℃	反应所需时间/h	收率/%
1	40	反应不完全	2
2	60	反应不完全	14
3	80	15	60
4	90	8	85
5	100	6	65
6	120	4	50

温度对化合物(7)收率的影响较大,随着温度的升高相应增加,当温度高于90℃时,化合物(7)的收率相应下降,故反应温度选择90℃比较合适.

2.3 不同的还原体系对2-氨基-4-(4-甲基哌嗪)-苯胺(4)收率的影响

制备2-氨基-4-(4-甲基哌嗪)-苯胺时,本实验比较了铁(锌)粉酸性条件下还原、钨碳催化加氢、硫化物的还原、氯化亚锡还原等方法.钨碳催化条件下还原效果较好,并且没有掉卤素的问题出现,并且操作简单,无污染,且不需要经过提纯直接投入下一步反应,避免了2-氨基-4-(4-甲基哌嗪)-苯胺易氧化的问题,减少了副产物的生成,又有利于中试放大.能够还原芳香环上的硝基有很多.通常用的方法有铁(锌)粉酸性条件

下还原、钨碳催化氢化、硫化物、氯化亚锡还原等方法,于是对它们的还原的效果进行探讨,由于还原的产物比较容易氧化,故而直接进行下一步的反应,故一起计算两步反应的收率.实验结果见表3.

最终确定使用质量分数为5%的钨碳还原体系,其不需要进行后处理,直接作为下一步的反应液,操作简单,避免了产物与空气的接触,同时也节省了下一步的溶剂.

表3 不同的还原体系对化合物(4)收率的影响

Table 3 Influence of different reduce-system on yield of compound (4)

序号	还原体系	是否后处理	两步收率/%
1	铁粉	否	65.0
2	质量分数5%的钨碳	否	74.9
3	锌粉	否	72.1
4	NaSH	是	45.2
5	Na ₂ S	是	47.4
6	保险粉	是	53.4
7	氯化亚锡	否	64.8

2.4 不同强度的碱对多韦替尼(4)收率的影响

制备多韦替尼时,实验比较了叔丁醇钾、六甲基二硅基氨基钾的使用,溶剂用甲苯、THF的比较,KHMDS的THF组合反应的效果较好,副产物少,后处理方便,有利于中试放大,见表4.

表4 不同强度的碱对多韦替尼(4)收率的影响

Table 4 Influence of different base on yield of compound (4)

序号	碱的类别	反应温度/℃	收率/%
1	钠氢	40	10.6
2	氨基钠	40	23.3
3	叔丁醇钾	40	39.7
4	六甲基二硅基氨基钾	40	47.9

3 结 语

以5-氯-2-硝基苯胺原料,通过芳香亲核取代、钨碳催化氢化还原及在酸性条件下环合与在碱性条件下环合、与乳酸成盐合成多韦替尼乳酸盐,总收率达到44.5%,经过改进后的工艺,操作更加简便,成本较之前降低了,适合进一步进行中试放大研究.

致 谢

本研究得到湖北省武汉工程大学分析与测试中心邹菁教授的支持与帮助,在此表示感谢!

参考文献:

- [1] 杨照,方正,王志祥.多韦替尼的合成工艺研究[J].海峡药学,2012(24):231-232.
YANG Zhao,FANG Zheng,WANG Zhi-xiang. Study on the synthesis of Dovitinib[J]. Starit Pharmaceutical Journal,2012(24):231-232. (in Chinese)
- [2] 李丹,方文军,刘莉,等. N-甲基哌嗪与乙酸乙酯、乙酸丁酯二元混合体系在 298.15~313.15K 的体积及黏度性质[J]. 高等学校化学学报,2013(34):1924-1928.
LI Dan,FANG Wen-jun,LIU Li, et al. Volumetric and viscous properties for binary mixtures of N-methylpiperazine with ethyl acetate or butyl acetate from 298.15K to 313.15K[J]. Chemical Journal of Chinese Universities,2013(34):1924-1928. (in Chinese)
- [3] 周子英.取代基对苯环活性的影响[J]. 内蒙古石油化工,2003(29):17-19.
ZHOU Zi-ying. Substituent on the phenyl ring activity[J]. Inner Mongolia Petrochemical,2003(29):17-19. (in Chinese)
- [4] 王燕玲,褚伟,谢在库,等.硝基苯催化加氢制对氨基苯酚的合成工艺研究进展[J]. 化学研究与进展,2002(15):497-506.
WANG Yan-lin,CHU Wei,XIE Zai-ku, et al. Advance in the synthesis of p-aminophenol with the catalytic hydrogenation of nitrobenzene[J]. Chemical Research and Application,2002(15):497-506. (in Chinese)
- [5] ANSARI K F, LAL C. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives[J]. European Journal of Medicinal Chemistry,2009(44):4028-4033.
- [6] KLAUBERT H, SELLETTEDT G. N-(Amino-phenyl) oxamic acids and esters as potent, orally active anti-allergy agents[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1981(24):742-748.
- [7] HYNES B. Direct synthesis of 2,4-diaminoquinazolines from 2-fluoro-benzonitriles[J]. Journal of Heterocyclic Chemistry,1988,25(4):1173-1177.
- [8] 喻理德,崔汉峰,王星,等.受体酪氨酸激酶抑制剂 Dovitinib 的合成[J]. 江西师范大学学报,2013(37):152-154.
YU Li-de, CUI Han-feng, WANG Xing, et al. The synthesis of tyrosine kinase inhibitor dovitinib[J]. Journal of Jiangxi Normal University, 2013(37):152-154. (in Chinese)

Synthesis of dovitinib lactic acid salt

CHEN Jin-fang¹, ZHU Dong-bin², WANG Ya², XU Qi-ming³

1. Key Laboratory of Green Chemical Process(Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430074, China;

2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

3. Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor &

Green Chemical Technology(Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430074, China

Abstract: To solve the problem of complicated production process conditions of synthesizing dovitinib lactic acid salt, 5-chloro-2-nitroaniline and 2-amino-6-fluorobenzonitrile were applied as starting materials to prepare dovitinib lactic acid salt. via substitution, cyclization with ethyl- β -ethoxy- β -imino propanoate hydrochloride was refluxed under acidic conditions, cyclization with 2-amino-6-fluorobenzonitrile under base conditions, and then lactic acid was carried out. The results show that the yield is 97.8% when the molar of (5-chloro-2-nitroaniline) : (1-methylpiperazine) is 1 : 2.5 in substitution; the yield of 2-amino-6-fluorobenzonitrile is 85% when the temperature is 90 °C in substitution of NH₃; the optimum conditions of the reduction reaction are demonstrated at 80 °C for 6 h through catalytic hydrogenation of Pd/C; the total yield is 44.5% after using the base of lithium bis-trimethylsilyl)amide at 40 °C to synthesize the dovitinib.

Key words: dovitinib; antitumor; synthesis

本文编辑:张 瑞