

文章编号: 1000-5862(2013)02-0152-03

## 受体酪氨酸激酶抑制剂 Dovitinib 的合成

喻理德, 崔汉峰, 王 星, 袁金斌

(江西中医学院药物中间体合成中心 江西 南昌 330004)

**摘要:** 5-氟-2-硝基苯胺经 *N*-甲基哌嗪取代, 氢气还原, 与 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐环合, 最后与 2-氨基-6-氟苯腈反应得 Dovitinib, 产物收率为 43.6%, 液相纯度达 99.53%。目标产物结构经氢谱、质谱证实。

**关键词:** Dovitinib; 抗肿瘤药; 酪氨酸激酶抑制剂; 合成

**中图分类号:** R 914.5

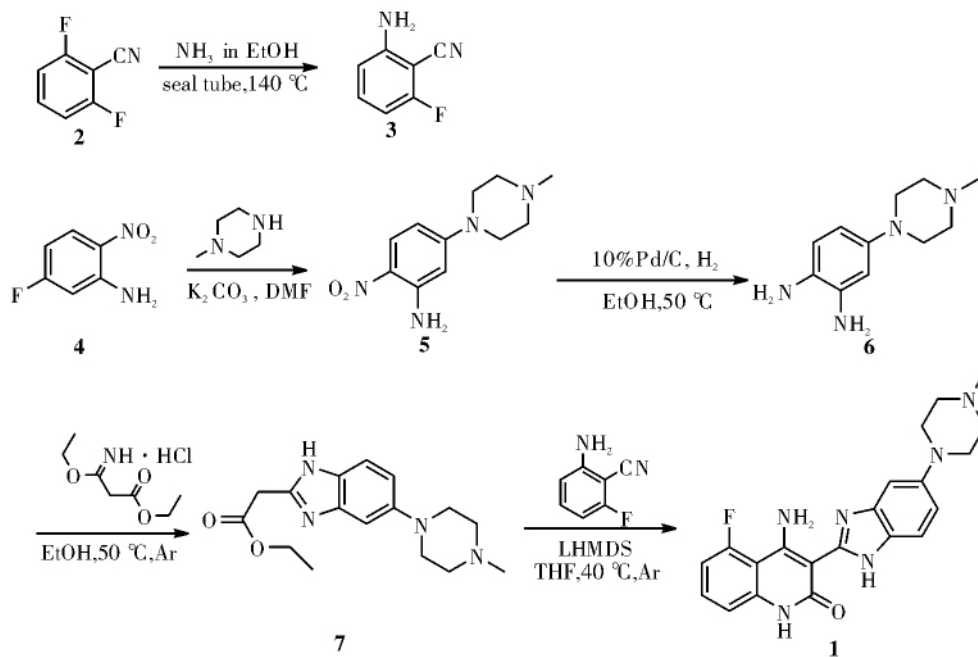
**文献标志码:** A

### 0 引言

肿瘤是指在各种致癌因素作用下, 机体局部组织的细胞在基因水平上无法调控自身的生长过程, 导致单克隆性异常增生而形成的新生物。这种新生物常形成局部肿块, 因而得名。恶性肿瘤如果未能及时发现与治疗, 它就会转移至全身各处生长繁殖, 最终导致死亡<sup>[1]</sup>。

蛋白酪氨酸激酶受体是最早一批被发现与肿瘤

发生相关的激酶。通过与生长因子配体相结合, 酪氨酸激酶通过形成同源二聚体或异源二聚体来激活它们胞内的激酶结构域, 随后激活下游的信号通路级联反应, 刺激细胞增殖和生长<sup>[2]</sup>。Dovitinib 是诺华制药有限公司研制出的口服小分子蛋白酪氨酸激酶受体抑制剂<sup>[3]</sup>, 可直接作用于肿瘤细胞以及为肿瘤细胞提供营养支持的血管和基质, 对多种生长因子有抑制作用, 有抗肿瘤增殖和抗血管生成的作用, 可用于治疗肝癌和实体瘤等。因此, 对 Dovitinib 的合成研究有重要意义, 其合成路线见 Scheme 1。



Scheme 1 Dovitinib 的合成路线

收稿日期: 2012-05-20

基金项目: 江西省教育厅青年科学基金( GJJ12538) 资助项目。

通信作者: 喻理德(1966-) 男, 江西南昌人, 副教授, 硕士, 主要从事药物中间体合成研究。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器设备与实验试剂

仪器: Varian mercury-Vx200 核磁共振波谱仪(美国瓦里安公司), Waters-600E 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), Agilent1100LC/MS 质谱仪(美国安捷伦公司), 低温冷却液循环泵(郑州长城科工贸有限公司), WFH-203 三用紫外分析仪(上海精科实业有限公司), SGW X-4 显微熔点仪(上海精密科学仪器有限公司, 未校正), Nicolet Impact 410 型红外光谱仪(美国尼高力公司)。

试剂: 2,6-二氟苯腈(安耐吉化学), 5-氟-2-硝基苯胺(衢州市瑞尔丰化工有限公司, 质量分数为98%), *N*-甲基哌嗪(国药集团化学试剂有限公司), Pd/C(国药集团化学试剂有限公司), 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(武汉远城科技发展有限公司)。

### 1.2 实验步骤

1.2.1 氨气饱和乙醇溶液的制备 往搅拌下的乙醇溶液(500 mL)中通入氨气,一开始通入的氨气大部分被吸收,冒出的气泡比较小,体系放出一定的热量;当发现体系已经不再放热、变凉、冒出的气泡很大时说明氨气差不多已经饱和,停止通入氨气,密封溶液,存入冰箱备用。

1.2.2 无水四氢呋喃的制备 搅拌下往四氢呋喃溶液中加入切细的金属钠和少量二苯甲酮指示剂,此时溶液基本处于无色状态。在隔绝水汽状态下加热回流,直至体系变为深蓝色,常压蒸馏得到无水四氢呋喃溶液。

1.2.3 2-氨基-6-氟苯腈(3)的合成<sup>[4-5]</sup> 向封管中加入2,6-二氟苯腈9.3 g(66.8 mmol)、氨气饱和乙醇溶液80 mL,密闭加热至140℃反应约6 h后有固体析出,TLC监测无反应物后,停止反应。冷却,旋转蒸发除去乙醇,残余物中加入水搅拌15 min,抽滤,滤饼用水洗涤后真空烘干得灰白色粉末中间体3 7.96 g,质量分数为87.5%, m. p.: 124~127℃; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.57(s, 2H), 6.42~6.52(m, 2H), 7.23~7.29(m, 1H)。

1.2.4 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺(5)的合成<sup>[6]</sup> 在7.5 g(48.0 mmol) 5-氟-2-硝基苯胺中加入*N*-甲基哌嗪5.8 g(58.0 mmol)、碳酸钾8.0 g(58.0 mmol)、100 mL DMF,加热至100℃反应6 h后TLC监测停止反应,冷却,搅拌下缓慢倒入400 mL水中,析出黄色固体,抽滤,滤饼用水洗涤,真空干燥得5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺11.3 g,质量分数为99%, m. p.: 151~152℃; ESI-

MS, *m/z*: 237.07 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.18(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.378~2.50(m, 4H, piperazine-H), 3.30~3.32(m, 4H, piperazine-H), 6.20(d, 1H, *J* = 2.8 Hz, Ph-H), 6.38(dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7.1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.8 Hz, Ph-H), 7.25(br, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.81(d, 2H, *J* = 7.1 Hz, Ph-H)。

1.2.5 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺(6)的合成 将11.35 g(48.0 mmol) 5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺加入80 mL EtOH中,加1.00 g 10%的Pd/C,通入氢气,50℃搅拌反应24 h后TLC监测,停止反应,反应结束后滤除钯碳,用无水乙醇洗涤,得4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺的乙醇溶液。化合物6不宜长时间暴露于空气中,故以理论产量直接投入下一步反应。ESI-MS, *m/z*: 207.28 [M + H]<sup>+</sup>。

1.2.6 乙基 2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸酯(7)的合成<sup>[8-9]</sup> 向前面所得4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺的乙醇溶液中搅拌下慢慢加入3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐18.72 g(96.0 mmol),氩气保护下于50℃反应7 h,TLC监测反应完成后将乙醇旋干,残余物中加入水稀释,滴加质量分数为20%的NaOH水溶液调节pH值为9~10,用二氯甲烷萃取(250 mL×2),有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩,得到黄色油状物,真空干燥后,投入下步反应。ESI-MS: *m/z*: 303.21 [M + H]<sup>+</sup>。

1.2.7 4-氨基-5-氟-3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉-2(1*H*)-酮(1)的合成<sup>[6-7]</sup>

在上述粗品乙基 2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙酸酯及2-氨基-6-氟苯腈(855 mg, 6.2837 mmol)混合物中加入100 mL THF,氩气保护,往体系中滴加六甲基二硅氮烷锂31.5 mL(31.5 mmol),滴毕,加热至40℃反应过夜,TLC(DCM: MeOH = 10:1)监测反应完全后,用饱和氯化铵淬灭反应,经乙酸乙酯萃取、饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩柱层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 25:1~15:1)得目标产物,将所得产物悬浮于乙醇中加热回流1 h,冷却,抽滤,滤饼用乙醇洗涤后真空干燥得4-氨基-5-氟-3-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)喹啉-2(1*H*)-酮1110 mg,产率为44%(以化合物5计)。HPLC: 99.530%; m. p.: 285~287℃; ESI-MS, *m/z*: 393.20 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.20(s, 3H), 2.45~2.48(m, 4H), 3.07~3.09(m, 4H), 6.88~6.94(m, 1H), 6.98~7.04(m, 1H), 7.16~7.20(m, 2H), 7.42~7.55(m, 2H), 7.72(t, *J* =

12.0 Hz, 1H), 11.37 (d,  $J = 38$  Hz, 1H), 11.59 (s, 1H), 12.72 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H).

## 2 结果与讨论

在合成 2-氨基-6-氟苯腈的时候先是尝试使用 2,6-二氟苯腈和碳酸铵在甲酰胺溶液中于 110 °C 下反应,结果不理想,原料 2,6-二氟苯腈反应不完全,反应结束后还得柱层析分离提纯,收率比较低(约为 10%).后改用 2,6-二氟苯腈在氨气饱和的乙醇溶液中于封管内加热至 140 °C 反应 6 h,反应较为彻底,后处理也比较简单,反应结束后,浓缩除去乙醇,残余物中加入水搅拌,过滤就得到很纯的产物,收率在 85% 左右.合成化合物 6 时,控制反应温度很重要.开始是选择在室温下进行,结果反应基本不进行,后加热到 50 °C,反应就能很顺利地进行了;所得到的产物最好立即投入下一步反应中,以防止产物被氧化.

本文对化合物 5 的文献合成方法进行了改进,将 DMF 作为反应溶剂,提高体系温度至 100 °C,反应 6 h 后,原料 2-硝基-5-氯苯胺可反应完全.合成方法经改进后,提高了产物产率,节约了成本,且产物的后处理简便.

## 3 结论

以 5-氟-2-硝基苯胺为原料,经过一系列的反应最终成功地合成了受体酪氨酸激酶抑制剂 Dovitinib,合成产物经氢谱、质谱证实,液相纯度达 99.53%,总收率达 43.6%.本合成成本较低,操作简便.

## 4 参考文献

[1] 茆勇军,李海泓,李剑峰,等.蛋白酪氨酸激酶信号转导

途径与抗肿瘤药物[J].药学学报,2008,43(4):323-334.

[2] Arora A, Scholar E M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancertherapy [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(3): 971-979.

[3] Sarker D, Molife R, Evans T R J, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of TKI258, an oral multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(7): 2075-2081.

[4] John B Hynes, Alpina Pathak, Constantina H Panes, et al. Direct synthesis of 2,4-diaminoquinazolines from 2-fluorobenzonitriles [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1988, 25(4): 1173-1177.

[5] Dieter H Klaubert, John H Sellstedt, Charles J Guinosso, et al. *N*-(Aminophenyl) oxamic acids and esters as potent, orally active antiallergy agents [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1981, 24(6): 742-748.

[6] Calvin G, Harwood E, Ryckman D, et al. Methods for synthesizing heterocyclic compounds: WO 2006125130 [P]. 2006-11-23.

[7] 喻理德, 崔汉峰, 袁金斌, 等. 异丁基硼酸的超声辐射合成 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2012, 36(14): 415-416.

[8] William R Antonios-McCrea, Kelly A Frazier, Elisa M Jazan, et al. LHMDs mediated tandem acylation-cyclization of 2-aminobenzenecarbonitriles with 2-benzimidazol-2-yl acetates: a short and efficient route to the synthesis of 4-amino-3-benzimidazol-2-ylhydroquinolin-2-ones [J]. Tetrahedron Letters, 2006, 47: 657-660.

[9] Paul A Renhowe, Sabina Pecchi, Cynthia M Shafer, et al. Design, structure-activity relationships and in vivo characterization of 4-amino-3-benzimidazol-2-ylhydroquinolin-2-ones: A novel class of receptor tyrosine kinase inhibitors [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(2): 278-292.

## The Synthesis of Tyrosine Kinase Inhibitor Dovitinib

YU Li-de, CUI Han-feng, WANG Xing, YUAN Jin-bin

(Drug Intermediates Synthesis Center, Jiangxi Chinese Medicine University, Nanchang Jiangxi 330004, China)

**Abstract:** By substituting 5-chloro-2-nitroaniline by *N*-methylpiperazine and reduced by hydrogen, dovitinib is obtained via two cyclizations. The target product structure is confirmed by hydrogen spectrum, mass spectrometry with yield 43% and liquid purity to 99.53%.

**Key words:** dovitinib; antitumor; tyrosine kinase inhibitor; synthesis

(责任编辑: 刘显亮)