

文章编号:2095-7386(2020)01-0037-03

DOI:10.3969/j.issn.2095-7386.2020.01.007

抗肿瘤药阿法替尼的合成

吴淑慧¹, 杨博², 赵玲¹

(1. 武汉轻工大学 生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023; 2. 武汉英普瑞医药科技有限公司, 湖北 武汉 430000)

摘要:以7-氟-6-硝基-4-羟基喹唑啉为原料经氯化取代反应制得关键中间体N-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基-4-喹唑啉胺3,最后经取代,还原,酰化反应制得抗肿瘤药Afatinib。结果显示目标化合物的结构经¹H-NMR谱和质谱确证,总收率为66%。所作合成工艺与文献报道的工艺比较,新工艺步骤短,成本低廉,操作简单,所研制的合成工艺路线各步收率均较高,无需特殊试剂和条件,预期适合工业化生产的要求。

关键词:抗肿瘤药物;阿法替尼;合成;工艺优化

中图分类号:R 914.5

文献标识码:A

Synthesis of antitumor agent afatinib

WU Shu-hui¹, YANG Bo², ZHAO Ling¹

(1. School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China;

2. Wuhan Ying Purui Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Wuhan 430000, China)

Abstract: Afatinib (BIBW2992), a novel potent and selective inhibitor of the VEGF and HER2, was designed to inhibit tumor growth. In order to improve the synthesis of Afatinib and to optimize its procedure, a stream lined synthetic route was designed. The key intermediate 4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-2-one was synthesized from 2,7-Fluoro-6-Nitro-4(H)-Quinazoline via chlorination, substitution reaction finally, via substitution, reduction acylation reaction to afford target compound Afatinib. The overall yield of the target compound was 66%, and its structure was confirmed by ¹H-NMR and MS. Conclusion: In comparison with the reported procedure, during our optimized process, this stream lined synthetic process of afatinib highlights excellent yield in almost every procedure, ease of operation, robustness, as well as green chemistry, and thus should be amenable to large-scale production.

Key words: antitumor agent; Afatinib; synthesis; procedure improvement

1 引言

阿法替尼(Afatinib),化学名为N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[[(3S)-四氢-3-咪唑基]氧基]-6-

喹唑啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺,是德国勃林格殷格翰制药公司开发多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗性非小细胞肺癌的口服生物可利用制剂,为不可逆双重受体酪氨酸激酶(RTK)抑制

收稿日期:2019-12-10.

作者简介:吴淑慧(1994-),女,硕士研究生,E-mail:wushuhui1212@163.com.

通信作者:赵玲(1982-),女,副教授,E-mail:zhaolingcpu@126.com.

剂。该抑制剂不可逆地结合并抑制人表皮生长因子受体,从而抑制肿瘤生长和血管生成。临床研究表明,与安慰剂+最佳支持治疗相比,阿法替尼+最佳支持治疗治疗既往一二线化疗及EGFR-TKI治疗失败的非小细胞肺癌患者,未改善患者总生存,但显著改善了无进展生存期。另一项研究结果显示,伴有常见EGFR突变类型的大多数(61%)患者接受阿法替尼治疗后,肿瘤显著缩小、肿瘤进展时间较晚、生存期较长。这些结果初步证实阿法替尼是比较有前途的靶向药物。目前治疗晚期乳腺癌的研究进入III期临床试验阶段^[1-5]。

文献^[6-7]报道的路线是以7-氯-6-硝基-3H-喹唑啉-4-酮为原料,经氯取代反应得到中间体N-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基-4-喹唑啉胺,然后发生两次取代反应,还原,酰化,Horner反应制得阿法替尼。该路线步骤长,操作繁琐,且用到了高压反应和一些昂贵不易得的原料。在本文中,笔者在参考文献方法的基础上,针对此路线的不足确定了新的合成路线与方法

2 仪器与试剂

ZF-I型四用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂);SGW X-4B型熔点仪;RE-52A型旋转蒸发仪;85-II型恒温磁力搅拌器;硅胶HF254高效板(烟台江友硅胶开发有限公司);叔丁醇钾、3-氯-4-氟苯胺、草酰氯(上海德默医药有限公司);丙酮、异丙醇、乙醇、乙酸乙酯等试剂均为市售国产分析纯。

3 合成方法

以价廉的7-氟-6-硝基-3H-喹唑啉-4-酮为原料,经氯取代反应制备得到关键中间体N-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基-4-喹唑啉胺,然后与S-(+)-3-羟基四氢呋喃发生取代反应,最后与4-N,N-二甲基氨基巴豆酰氯盐酸盐发生酰化反应得到阿法替尼(1),合成路线如图1所示。本路线步骤短,反应条件温和,后处理简单,所有中间体及目标化合物不需要经柱色谱纯化即能得到纯品,适合于工业化生产,总收率为66%。

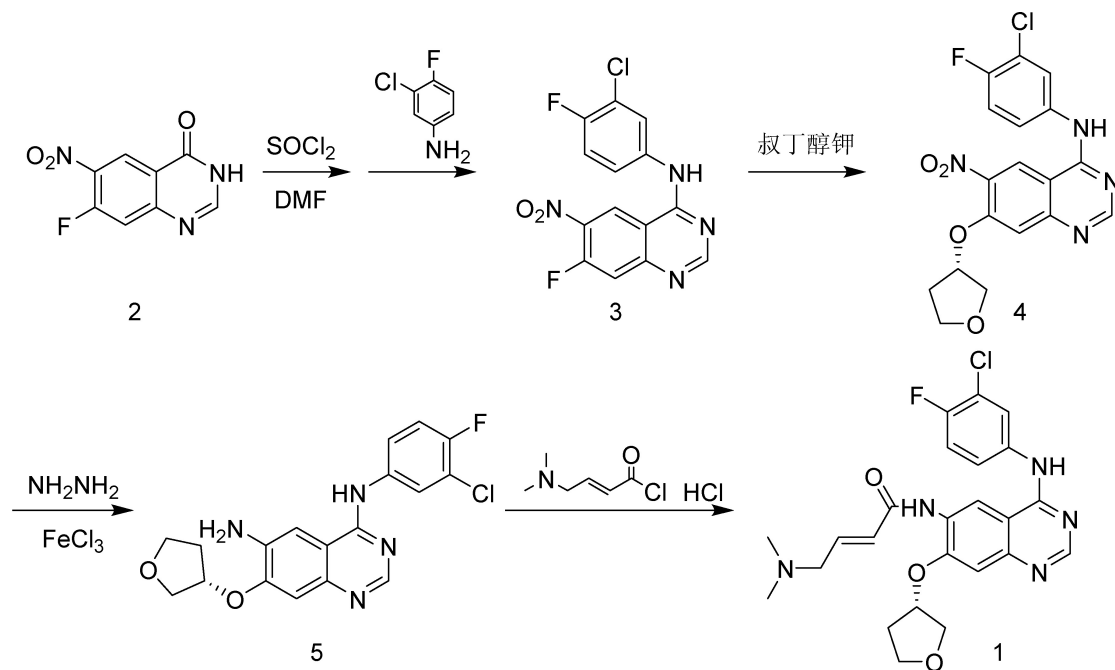


图1 阿法替尼合成路线

3.1 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基-4-喹唑啉胺(3)的合成

室温下,向烧瓶中依次加入7-氟-6-硝基-4-羟基喹唑啉(2)44 g(192 mmol)、氯化亚砷240 mL、DMF 2 mL,升温回流反应10 h。冷却,减压蒸干氯化亚砷,加甲苯旋干,重复3次,得浅黄色固体,加入异丙醇700 mL,搅拌均匀后加入三乙胺50 mL和3-氯-4-

氟苯胺28 g(192 mmol),在40℃下反应6 h,冷却,过滤,甲醇洗涤得黄色固体68 g,收率96%,mp:243—244℃(文献^[8] mp:242—244℃,收率82%)。

3.2 4-[3-氯-4-氟苯基]氨基]-6-硝基-7-[(S)四氢呋喃-3-基氧基]-喹唑啉(4)的合成

向反应瓶中加入S-(+)-3-羟基四氢呋喃54 g(0.61 mol),DMF 500 mL,冰浴,分批加入叔丁

醇钾 69 g (0.62 mol), 搅拌 1 h 后, 分批加入 100 g (0.3 mol) 中间体 3, 加毕室温下搅拌 2 h, 将反应液倒入水中, 用 2 N 盐酸中和, 过滤, 干燥, 乙醇打浆, 得黄色固体 109 g, 收率 90%, mp: 238 — 239 °C (文献^[6] mp: 238 — 240 °C)。ESI-MS, m/z: 405 [M + H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 2.05 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.91 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)。

3.3 6-氨基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(S)-四氢呋喃-3-基氧基]-喹唑啉(5)的合成

于 2 L 反应瓶中依次加入 56.4 g (0.14 mol) 中间体 4, 2 g 六水合三氯化铁、7 g 活性炭、400 mL 甲醇、400 mL THF, 搅拌回流 1 h, 冷却至 30 °C, 滴加质量分数 80% 水合肼 46 mL, 滴毕后回流 6 h, 冷却至室温, 过滤, 减压蒸干溶剂, 加入 500 mL 蒸馏水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂至干, 异丙醚打浆, 过滤, 干燥, 得绿色固体 48.7 g, 收率 93%, mp: 124 — 126 °C (文献^[6,9] mp: 120 — 130 °C)。ESI-MS, m/z: 375 [M + H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 2.14 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 5.23 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.94 (s, 1H)。

3.4 N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[(3S)-四氢-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺 (Afatinib, 1) 的合成

室温下, 向 2 L 反应瓶中依次加入 4-N,N-二甲基氨基巴豆酸盐 33 g (0.2 mol)、THF 500 mL、DMF 2 mL, 冰浴条件下, 缓慢滴加由 16.5 mL (190 mmol) 草酰氯和 150 mL THF 组成的溶液, 20 min 滴加完全, 于 25 — 30 °C 下反应 2 h, 得到 4-N,N-二甲基氨基巴豆酰氯盐酸盐溶液。在冰浴条件下, 向反应液中滴加 37.4 g (0.1 mol) 化合物 5 和 500 mL THF 组成的溶液, 30 min 滴加完全, 室温反应 10 h。反应完全后加入 300 mL 水, 用 2.5 mol/L 的氢氧化钠水溶液调节 pH 10.0 — 11.0, 析出大量固体, 抽滤, 洗涤, 干燥, 用石油醚/乙酸乙酯重结晶纯化得淡黄色固体 40 g, 收率 82.0%, mp: 100 — 101 °C (文献^[6] mp: 100 — 102 °C)。ESI-MS m/z: 484 [M + H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 2.19 (s, 1H), 2.12 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.01 (d, 2H, J = 3), 5.29 (d, 1H, J = 3), 6.62 (d, 1H, J = 9), 6.81

(m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t, 1H, J = 9), 7.80 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H, J = 3, J = 6), 8.53 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.80 (s, 1H)。

4 结果与讨论

在制备 3 时, 我们曾使用三氯氧磷作为氯代试剂^[10-11]但收率不高, 随后采用氯化亚砷作为氯代试剂, 收率达到 96%。在中间体 4 的制备中, 采用 THF 为溶剂时, 反应不完全, 后改用 DMF 做溶剂, 反应较完全, 但产品中有少量杂质, 重结晶除去困难, 我们用乙醇打浆有效地除去了杂质。在还原步骤中, 用三氯化铁/水合肼替换文献中的雷尼镍高压氢化还原, 降低了对设备的要求, 易于操作。在酰化反应中, 我们不加缚酸剂直接进行酰化反应, 减少了用缚酸剂产生 N-取代副产物的缺点。我们改进后的工艺路线原料价格便宜且易得, 反应条件较温和, 操作更简便, 工艺更适用于工业化生产。

参考文献:

- [1] Paz-Ares L, Tan E H, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial [J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28 (2): 270-277.
- [2] Passaro A, Pochesci A, Spitaleri G, et al. Afatinib for the first-line treatment of patients with metastatic EGFR-positive NSCLC: a look at the data [J]. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016, 9 (10): 1283-1288.
- [3] 崔青松, 安昌善. 靶向药物治疗非小细胞肺癌研究进展 [J]. *延边大学医学学报*, 2016, 39 (04): 314-317.
- [4] 史宁, 韦林毅, 吴久鸿. 小分子抗肿瘤蛋白激酶抑制剂的研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46 (23): 1784-1789.
- [5] Yang J C, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom control and quality of life in Lux-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *Journal of clinical oncology*, 2013, 31 (27): 3342-3350.

(下转第 43 页)

- 的性能研究[J]. 江苏建材,2008(1):16-18.
- [2] 王雪,翟颠颠,郭远臣,王智,赵婷,刘俊. 剑麻纤维增强混凝土力学性能研究[J]. 硅酸盐通报,2017,36(07):2488-2491.
- [3] 胡颖,操家顺. 植物废料吸附含铬污废水的研究进展[J]. 安全与环境工程,2016,23(01):51-58.
- [4] 李国忠,田颖,赵帅. 芳纶纤维砂浆的抗折强度与抗塑性收缩开裂[J]. 建筑材料学报,2009,12(1):93-95.
- [5] 张瑞琦,李佰寿. 秸秆纤维增强粉煤灰泡沫混凝土性能试验研究[J]. 山西建筑,2017,43(03):109-110.
- [6] 段焱侠,董莪,李发平,刘杰胜,高璇. 改性剑麻纤维对水泥砂浆的性能研究[J]. 武汉轻工大学学报,2018,37(03):60-63;97.
- [7] 郭培培,黄俊,田国鑫,梁乘玮. 剑麻纤维水泥基复合材料弯曲力学性能[J]. 桂林理工大学学报,2019,39(01):141-145.
- [8] 曹聪,王功勋,刘三玲,何潇坤等. 复掺陶瓷抛光砖粉与聚丙烯纤维对水泥砂浆的影响[J]. 硅酸盐通报,2014,33(6):1354-1359.

(上接第 39 页)

- [6] Juergen S, Georg D, Thomas F, et al. Process for preparing aminocrotonylamino-substituted quinazoline derivatives: WO2007085638 [P]. 2007-08-02.
- [7] Rainer S, Werner R, Juergen S, et al. Process for preparing amino crotonyl compounds: US8426586B2 [P]. 2013-04-23.
- [8] Kobus D, Giesen Y, Ullrich R, et al. A fully automated two-step synthesis of an ^{18}F -labelled tyrosine kinase inhibitor for EGFR kinase activity imaging in tumors[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2009, 67(11):1977-1984.
- [9] 孙冰,赵会,王玉军,等. 马来酸阿法替尼的合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志,2019,29(01):44-48.
- [10] 李文倩,宋国强,万屹东,等. 阿法替尼的合成工艺改进[J]. 合成化学,2017,25(02):166-169.
- [11] 纪安成,张晓蕾,张爱华. 阿法替尼的合成[J]. 药学与临床研究,2016,24(06):453-455.