

拉帕替尼合成工艺研究

张庆文^{1*}, 周后元¹, 尤启冬^{2**}⁽¹⁾ 上海医药工业研究院化学制药部, 上海 200437; ⁽²⁾ 中国药科大学药学院, 南京 210009

摘要 报道了拉帕替尼二对甲苯磺酸盐一水合物(**1**)的合成工艺研究。以6-碘喹啉-4-酮(**3**)为起始原料,依次经氯化反应(收率88%)、与5-甲酰基呋喃-2-硼酸的 Suzuki 偶联反应(收率96%)、与2-(甲磺基)乙胺的还原胺化(收率94%)、与一水合对甲苯磺酸成盐(收率87%)和四氢呋喃-水(8:2)结晶(收率70%)等5步操作制备目标产物**1**,总收率48%。各中间体和目标产物经¹H NMR、¹³C NMR、ESI-MS表征。在工艺优化中革除了柱色谱及对环境不友好的过量氯化剂、含卤溶剂,采用易于回收的非均相催化剂钯炭替代昂贵和难以处理的均相催化剂。所研制的合成工艺路线各步收率均较高,而且操作简便,无需特殊试剂和条件,预期适合工业化生产的要求。

关键词 拉帕替尼;酪氨酸激酶抑制剂;合成工艺;分子靶向治疗;抗肿瘤药

中图分类号 TQ460.31 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2010)04-0317-04

Practical synthesis of lapatinib

ZHANG Qing-wen^{1*}, ZHOU Hou-yuan¹, YOU Qi-dong^{2**}¹ Division of Medicinal Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437;² School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract This paper deals with the development of a practical process for lapatinib tosylate monohydrate(**1**), a molecule-targeted antitumor agent. The target product **1** was synthesized from commercially available 6-iodoquinazolin-4-one(**3**) in a five-step process with an overall yield of 48% via chlorination(88% yield), palladium carbon catalyzed Suzuki coupling with 5-formyl-2-furylboronic acid(96% yield), reductive amination with 2-(methylsulfone) ethylamine(94% yield), salt formation with p-toluenesulfonic acid monohydrate(87% yield), and final crystallization from THF-water (8:2) (70% yield). The intermediates and the target product were characterized by melting points, ¹H NMR, ¹³C NMR, and ESI-MS. During our optimized process, chromatography, large excess of chlorinating agent and halogenated solvent that are unfriendly to the environment were all removed; expensive and difficult-to-handle homogeneous catalyst was successfully substituted with heterogeneous catalyst palladium carbon which could be recovered easily. In conclusion, this streamlined synthetic process of lapatinib tosylate monohydrate(**1**) 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 lapatinib; tyrosine kinase inhibitor; synthetic process; molecule-targeted therapy; antitumor agents

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2009ZX09301-007); and the Basic Research Key Program of Shanghai Municipal (No. 09JC1413200)

蛋白激酶调控细胞中大多数的信号转导,在细胞的生长、代谢、分化和凋亡中扮演着重要角色。蛋白激酶失调可导致肿瘤、糖尿病和炎症等一系列

重要疾病。因此,蛋白激酶靶向抑制剂成为近年来药物发现的一大热点,据估计约有1/3的药物发现项目以蛋白激酶为靶标^[1]。迄今上市的小分子蛋

* 收稿日期 2010-03-19 通讯作者 * Tel:021-5551460-205 E-mail: zhangqw@sipi.com.cn

** Tel:025-83271351 E-mail: youqidong@gmail.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(No. 2009ZX09301-007);上海市基础研究重点项目(No. 09JC1413200)

白激酶抑制剂包括伊马替尼(imatinib)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、temsirolimus、everolimus和 pazopanib。

拉帕替尼二对甲苯磺酸盐一水合物(lapatinib ditosylate monohydrate, **1**), 商品名为 Tykerb, 化学名为 *N*-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[5-[[2-(甲磺酰基)乙基]胺基]甲基]咪唑-2-基]-4-喹唑啉胺二(4-甲基苯磺酸)盐一水合物, 是一种新型的分子靶向抗肿瘤药, 由葛兰素史克公司于2007年在美国率先上市, 用于联合用药: 合用卡培他滨治疗过度表达2型人表皮受体(HER2)的晚期或转移性乳腺癌, 合用来曲唑治疗过度表达HER2、激素受体阳性的转移性乳腺癌绝经期患者。拉帕替尼是表皮生长因子受体(EGFR)和HER2双重抑制剂, 解离半衰期 ≥ 300 min^[2]。

1 化学部分

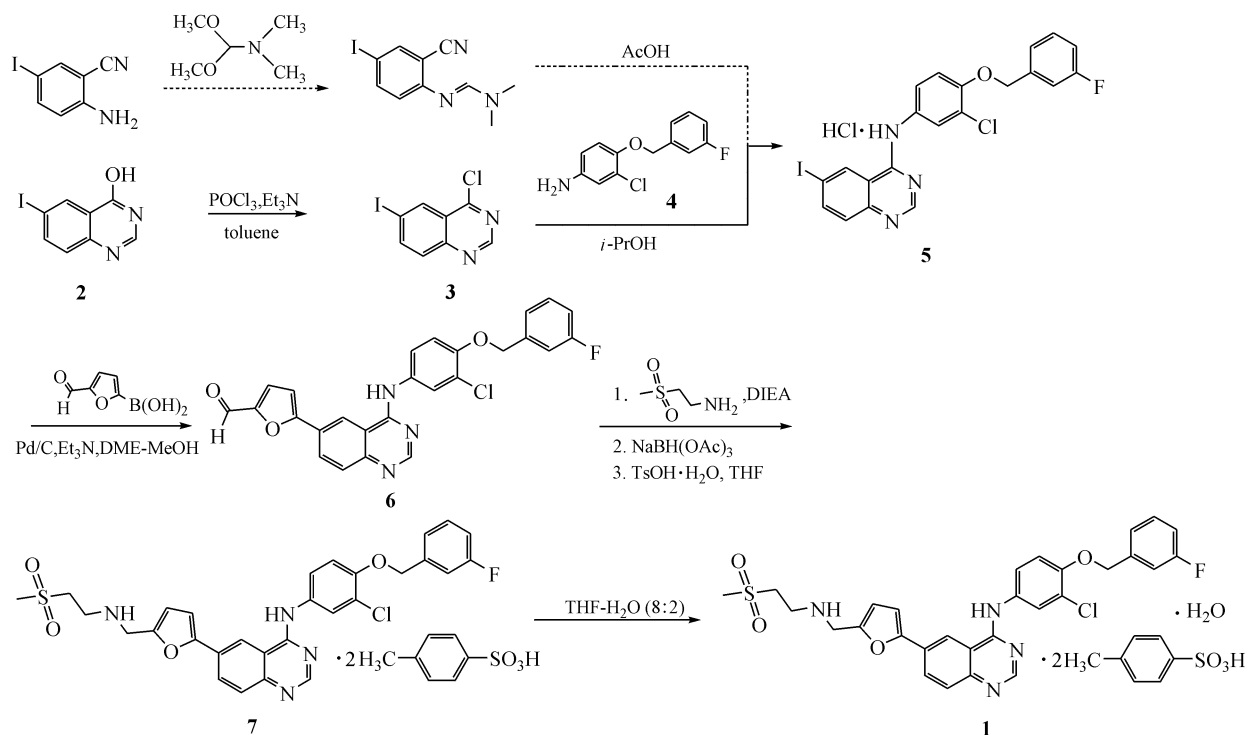
葛兰素史克公司的 Petrov 等^[3]报道了拉帕替尼及其衍生物的合成: 以4-氯-6-碘喹唑啉(**3**)为起始原料, 经与3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯胺(**4**)的亲核取代反应、与5-甲酰基咪唑-2-硼酸的 Suzuki 偶联反应、还原胺化等3步反应合成目标化合物。季兴等^[4]为了克服制备化合物**3**环境污染的问题, 设计了基于 Dimroth 重排的新路线制备中间体**5** 碱基: 2-氨基-5-碘苄腈在 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)中回流缩合成脒, 再在乙酸中回流进行 Dimroth 重排得到**5** 碱基(路线1虚线部分)。

本文通过文献调研和预实验确定采用以商业化供应的6-碘喹唑啉-4-酮(**2**)为起始原料的合成工艺路线(路线1实线部分)。关于化合物**3**的制备文献主要有3种方法: 第1种, 以DMF为催化剂在氯化亚砷中制备^[5], 污染严重, 需柱色谱纯化, 收率仅66%; 第2种, 在1,2-二氯乙烷中以DMF为催化剂、以过量两倍以上草酰氯为氯化剂^[6], 虽然收率达99%, 但是大量使用有毒有害的含卤溶剂; 第3种, 在含有三乙胺的8倍摩尔当量的氧氯化磷中制备, 三废严重, 收率仅40%^[7]。本文参照 Nishino 等^[8]报道的改进方法, 在含有1.2倍摩尔当量氧氯化磷和三乙胺的甲苯中反应, 通过过滤

和碱水打浆即可得到结晶性的化合物**3**, 收率达88%, 克服了上述工艺路线的缺陷。化合物**3**与**4**在异丙醇中回流即可得到 *N*-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基)-6-碘喹唑啉-4-胺盐酸盐(**5**), 收率96%。

由化合物**5**与5-甲酰基咪唑-2-硼酸通过 Suzuki 偶联反应制备 *N*-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[(5-甲酰基)咪唑-2-基]-4-喹唑啉胺(**6**)。文献[4]报道, 在含有三乙胺的无水乙醇和四氢咪唑中, 以[1,1-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯[PdCl₂(dppf)]为催化剂, 回流反应8 h, 经柱色谱梯度洗脱得到产物**6**, 收率77%。其不足之处在于, PdCl₂(dppf)为均相催化剂, 难以去除和回收, 还可导致偶联产物受到高达0.052%~0.085%残留钯的污染, 并可能带来与膦配基相关的副反应^[9]。此外, 柱色谱纯化难以适应工业化规模生产的要求。本文参考 McClure 等^[9-10]报道的改进方法, 采用经典的非均相催化剂钯炭, 以含有4摩尔当量三乙胺的1,2-二甲氧基乙烷和甲醇(2:1)为反应溶剂, 溶剂无需事先脱气, 无需氮气保护, 50℃保温搅拌16 h, 反应完全且干净。在后处理中, 钯炭通过硅藻土过滤即可除尽, 同时便于回收; 创造性地采用碳酸氢钠水溶液洗涤的简单方法纯化偶联产物, 革除了柱色谱, 化合物**6**的收率达94%。

拉帕替尼由化合物**6**与2-(甲酰基)乙胺经还原胺化制备。文献[4]报道, 化合物**6**与2-(甲酰基)乙胺先在四氢咪唑中室温搅拌成亚胺, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠50℃还原, 经饱和碳酸氢钠水溶液处理后萃取, 最后经柱色谱梯度洗脱得到拉帕替尼, 收率51%。本文参考 McClure 等^[10]报道的方法, 改用“一锅法”使操作简化: 在含有催化量二异丙基乙基胺(DIEA)和异丙醇的无水四氢咪唑中, 室温搅拌使化合物**6**与2-(甲酰基)乙胺成亚胺, 稀释后分次加入三乙酰氧基硼氢化钠, 室温搅拌即可完全还原。后处理采用氢氧化钠水溶液以确保水解彻底, 并且增加了乙酸乙酯提取和水洗环节以确保产品纯度。所得拉帕替尼碱基在四氢咪唑中与4摩尔当量的对甲苯磺酸一水合物成盐, 得二对甲基苯磺酸盐无水物(**7**), 两步收率87%。化合物**7**在四氢咪唑-水(8:2)中结晶得到二对甲基苯磺酸盐一水合物(**1**), 收率70%。



Scheme 1 Synthetic routes of compound 1

2 实验部分

6-碘啉唑啉-4-酮(2)购自常州市武进前黄三友化工厂。分析用薄层色谱(TLC)硅胶板由烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂生产(型号 HSGF₂₅₄, 涂层厚度 0.15 ~ 0.2 mm),上海顾村电光仪器厂 ZF-I 型三用紫外分析仪下检视。磁共振仪为 Varian INOVA-400;质谱仪为 Waters 公司 Micromass Q-ToF micro,电喷雾电离(ESI),正离子模式;熔点测定使用天精牌 YRT-3 药物熔点仪,天津市天大天发科技有限公司,温度未经校正。

4-氯-6-碘啉唑啉(3)

向 50 mL 三颈瓶中投入 6-碘啉唑啉-4-酮(2) (5.44 g, 20 mmol)、氧氯化磷(3.68 g, 24 mmol)和无水甲苯(16 mL),在氮气保护下,滴加三乙胺(2.43 g, 24 mmol),滴完后升至 77 °C 保温搅拌 2.5 h。将所得反应物冷至 2 °C 搅拌 1 h 后,抽滤。滤饼用丙酮洗涤后,再在 1 mol/L 氢氧化钠水溶液(26 mL)中室温搅拌洗涤 30 min。抽滤,依次用水和丙酮洗涤,真空干燥得灰褐色结晶性固体(3, 5.11 g, 88%); mp 176.0 ~ 177.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。

N-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基)-6-碘啉唑啉-4-胺盐酸盐(5)

在氮气保护下,将化合物 3 (1.16 g, 4 mmol) 和化合物

4 (1.01 g, 4 mmol) 在异丙醇(30 mL)中搅拌回流 3.5 h,冷至室温搅拌过夜。过滤,得到黄色结晶性固体(5, 2.09 g, 96%); mp 244.6 ~ 246.6 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.22 (br. s, 1H), 9.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 ~ 7.70 (m, 2H), 7.45 ~ 7.50 (m, 1H), 7.20 ~ 7.35 (m, 3H), 7.16 ~ 7.20 (m, 1H), 5.30 (s, 2H)。

N-[3-氯-4-[(3-氟苄基)甲氧基]苯基]-6-[(5-甲酰基)呋喃-2-基]-4-啉唑啉胺(6)

向反应瓶中投入化合物 5 (1.63 g, 3 mmol)、5-甲酰基呋喃-2-硼酸(0.6 g, 4.5 mmol)、7% 钯炭(干粉, 0.2 g)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)(30 mL)、甲醇(15 mL)和三乙胺(1.21 g, 12 mmol),升温至 50 °C 保温搅拌 16 h。通过硅藻土趁热抽滤所得反应物,旋转蒸发滤液。向所得残留物中加入乙酸乙酯(120 mL)、四氢呋喃(60 mL)、水(20 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL),搅拌 15 min 后分取有机层。有机层经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后,旋转蒸发,真空干燥得橘黄色结晶性固体(6, 1.33 g, 94%); mp 221.8 ~ 224.8 °C (文献^[4] mp 229 ~ 233 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 10.06 (s, 1H), 9.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 ~ 7.74 (m, 2H), 7.44 ~ 7.48 (m, 1H), 7.39 ~ 7.41 (m, 1H), 7.28 ~ 7.35 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 5.27 (s,

2H); ESI-MS m/z : 474 [M + H]⁺, 496 [M + Na]⁺。

拉帕替尼二对甲苯磺酸盐无水物(7)

将化合物 **6** (0.47 g, 1 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5.4 mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (DIEA) (0.05 g, 0.4 mmol)、2-(甲磺基)乙胺 (0.31 g, 2.5 mmol) 和异丙醇 (0.04 g), 在氮气保护下, 室温搅拌 3 h。加入无水四氢呋喃 (9.6 mL) 稀释所得反应物后, 分次加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.53 g, 2.5 mmol), 然后室温搅拌 3 h。向所得反应物中小心滴加 5 mol/L 氢氧化钠水溶液 (3.5 mL), 搅拌 15 min 后过滤。向滤液中加入乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (12.5 mL), 搅拌 15 min 后分取有机层。有机层经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后, 旋蒸, 真空干燥得橘黄色拉帕替尼碱基。

将上述拉帕替尼碱基溶于四氢呋喃 (6 mL), 在搅拌下滴加对甲苯磺酸一水合物 (0.76 g, 4 mmol) 的四氢呋喃 (7 mL) 溶液。滴完后, 室温搅拌 12 h, 抽滤, 用四氢呋喃-去离子水 (95:5) 洗涤滤饼, 40 °C 真空干燥得黄色固体 (**7**, 0.81 g, 87%)。

拉帕替尼二对甲苯磺酸盐一水合物(1)

将化合物 **7** (0.74 g, 0.8 mmol) 与四氢呋喃-去离子水 (8:2) (8 mL) 混合回流, 趁热过滤所得溶液, 用四氢呋喃-去离子水 (8:2) (1 mL) 荡洗。加热滤液至回流, 缓慢降温至 50 °C 搅拌 3 h, 再缓慢降温至 45 °C 搅拌 3 h, 最后缓慢降至室温搅拌 3 h 后过滤。滤饼经四氢呋喃-去离子水 (8:2) 洗涤, 空气干燥后真空干燥得亮黄色结晶性固体 (**1**, 0.52 g, 70%); mp 236.6 ~ 239.3 °C (文献^[4] mp 137 ~ 139 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 11.40 (br. s, 1H), 9.33 (br. s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 ~ 7.53 (m, 5H), 7.31 ~ 7.36 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 6.89 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 162.35 (d, *J* = 242.2 Hz), 159.65, 152.57, 152.06, 151.17, 146.69, 145.01, 139.51 (d, *J* = 8.3 Hz), 138.55, 138.22, 131.63, 130.69 (d, *J* = 7.2 Hz), 130.38, 129.90, 128.25, 126.46, 125.57, 124.75, 123.39, 121.57, 121.18, 118.58, 115.18, 114.86 (d, *J* = 20 Hz), 114.43, 114.13, 114.08 (d, *J* = 21.9 Hz), 109.59, 69.68, 49.82, 42.92, 40.92, 20.82; ESI-MS m/z : 581 [M + H]⁺。

3 结论

国内外蛋白激酶抑制剂的研发方兴未艾, 已上市的蛋白激酶抑制剂在中国目前都有化合物专利保护, 前瞻性地开展其合成工艺研究, 有利于为该

领域的仿制和创制工作做好技术储备和经验积累。

本研究对新型蛋白激酶抑制剂拉帕替尼二对甲苯磺酸盐一水合物 (**1**) 的合成工艺文献报道进行了甄选和改进, 将研究重点放在制约其工业化生产的氯化、Suzuki 偶联和还原胺化等 3 步关键反应上。在氯化反应中, 革除了对环境不友好的过量氯化剂、含卤溶剂; 在 Suzuki 偶联反应中, 采用易于回收的非均相催化剂钯炭替代昂贵和难以处理的均相催化剂, 革除了柱色谱; 在还原胺化反应中, 设计了“一锅法”操作步骤, 并优化了后处理。总之, 所研制的合成工艺路线各步收率均较高, 而且操作简便, 无需特殊试剂和条件, 绿色环保, 预期适合工业化生产的要求。进一步的放大研究和工艺验证有待进行。

参考文献

- [1] Liao JJ. Molecular recognition of protein kinase binding pockets for design of potent and selective kinase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2007, **50**(3): 409 - 424.
- [2] Johnston SRD, Leary A. Lapatinib: a novel EGFR/HER2 tyrosine kinase inhibitor for cancer [J]. *Drugs Today*, 2006, **42**(7): 441 - 453.
- [3] Petrov KG, Zhang Y-M, Carter M, et al. Optimization and SAR for dual ErbB-1/ErbB-2 tyrosine kinase inhibition in the 6-furanylquinazoline series [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(17): 4 686 - 4 691.
- [4] 季兴 (Ji X), 王武伟 (Wang WW), 许贯虹 (Xu GH), 等. 拉帕替尼的合成 [J]. *中国医药工业杂志 (J Chin Med Ind)*, 2009, **40**(11): 801 - 804.
- [5] Sardon T, Cottin T, Xu J, et al. Development and biological evaluation of a novel aurora A kinase inhibitor [J]. *Chembiochem*, 2009, **10**(3): 464 - 478.
- [6] Wallace E, Vile S, Zhao Q, et al. Cyanoguanidines and cyanoamidines as ErbB2 and EGFR inhibitors: US, 7488823 [P]. 2009-02-10 [2010-03-16].
- [7] Hudson AT, Topolov G, Barraclough P, et al. Substituted heteroaromatic compounds and their uses in medicine: WO, 9609294 [P]. 1996-03-28 [2010-03-16].
- [8] Nishino S, Hirotsu K, Shima H, et al. Process for producing 4-aminoquinazoline compound: US, 2005130995 [P]. 2005-06-16 [2010-03-16].
- [9] McClure MS, Osterhout MH, Roschangar F, et al. A practical one-pot synthesis of 5-aryl-2-furaldehydes [J]. *Synthesis*, 2001, (11): 1 681 - 1 685.
- [10] McClure MS, Osterhout MH, Roschangar F, et al. Quinazoline di-tosylate salt compounds: US, 7157466 [P]. 2007-01-02 [2010-03-16].