

癌症治疗药物埃罗替尼的合成

王 险¹, 宋 芳², 冯清伟¹

1. 国家知识产权局专利审查协作中心化学处, 北京 100083

2. 中牧研究院, 北京 102206

摘要 提供了一种埃罗替尼的制备方法, 该方法以 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为起始原料, 经过与乙二醇单甲醚的醚化反应, 再经硝化、还原、缩合成环, 然后经卤化与间氨基苯乙炔反应, 最后通入干燥的氯化氢气体后生成埃罗替尼。其中, 硝化工艺相比于以前的工艺有较大的改进。本合成路线具有反应条件温和、总收率好、后处理简便易行和易于进行工业化生产等优点。

关键词 埃罗替尼; 硝化; 合成

中图分类号 TQ463

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.05.007

The Synthesis of Cancer Treatment Medicine Erlotinib

WANG Xian¹, SONG Fang², FENG Qingwei¹

1. Chemistry Division of Patent Examination Cooperation Center, State Intellectual Property Office of the People's Republic of China, Beijing 100083, China

2. China Animal Husbandry Institute, Beijing 102206, China

Abstract The concise synthesis of Erlotinib was described. Treatment of Ethyl 3,4-dihydroxybenzoate with 2-methoxyethyl methanesulfonate followed by nitration, reduction, cyclization and chloration to afford 4-chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-1,4-dihydroquinazoline, which was treated with 3-ethynylaniline and then with dry hydrochloride to give Erlotinib. In this synthesis, the nitration process has greatly been improved. The advantages of this synthetic route include short reaction time, good total yield, and simple work-up.

Keywords Erlotinib; nitration; synthesis

0 引言

埃罗替尼(Erlotinib, 结构式见图 1)是由 Genetech、OSI、Roche(罗氏公司)3 家公司共同开发, 由 Roche 生产的一种癌症治疗药物, 是用于治疗对至少一种化疗方案失败的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的创新药物。埃罗替尼为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TK), 它能够选择性地阻断人表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶并降低 EGFR 的自身磷酸化, 从而导致细胞生长停止和凋亡, 对 EGFR 过度表达的肿瘤细胞的磷酸化合物具有明显的抑制作用。埃罗替尼还可以诱导细胞周期抑制蛋白 P27 的表达, 使癌细胞阻滞, 进而诱导癌细胞凋亡^[1]。

埃罗替尼于 2004 年 11 月获得美国 FDA 批准, 并于 2005 年 9 月获欧盟批准上市, 已于 2006 年 4 月在中国上市。2005

年 FDA 批准了埃罗替尼与吉西他滨联合用于晚期胰腺癌的治疗, 成为近 10 年来首个被批准的晚期胰腺癌治疗药物。

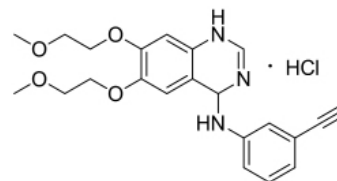


图 1 埃罗替尼的结构式

Fig. 1 The structure of Erlotinib

目前, 埃罗替尼的通用合成路线为使用 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为起始原料, 经过与乙二醇单甲醚或 2-卤代乙基甲醚进行醚化反应, 经硝化、加氢还原、缩合成环, 再经卤化后与间氨

收稿日期: 2011-08-31; 修回日期: 2012-01-15

作者简介: 王险, 助理研究员, 研究方向为医药合成, 电子信箱: wx2002389@sina.com

基苯乙炔反应,最后通入干燥的氯化氢气体后生成埃罗替尼^[2-4]。在现有路线中,硝化步骤是采用浓硫酸与浓硝酸混合进行硝化或使用浓硝酸在醋酸中对原料进行硝化。使用浓硫酸与浓硝酸混合进行硝化反应放热剧烈,放大进行后,难以控制反应温度,反应中极易产生硝化不完全或多硝化等现象,而且浓硫酸会导致部分反应物炭化变质,反应产物为深棕色油状液体,产物含量低,不宜纯化;使用浓硝酸在醋酸中对原料进行硝化,也易产生杂质,收率低。基于上述合成方法中存在的问题,本文设计了新的硝化合成路线及方法,克服了上述硝化反应步骤中的缺点,具有产率高、产物易提纯等优点。

1 实验方法

1.1 材料与仪器

所用化学原料均为化学纯的商品化试剂,其中 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为安徽拓峰生物制品厂产品,硅胶(100—200 目)为青岛海洋化工厂产品。核磁氢谱在 Bruker AV-300 核磁共振仪上取得,TMS 为内标,氘代 DMSO、氯仿为溶剂。

1.2 合成路线

本文以 3,4-二羟基苯甲酸乙酯为起始原料,经过与乙二醇单甲醚的醚化反应,然后进行硝化、还原、缩合成环步骤,在卤化后与间氨基苯乙炔反应,最后通入干燥的氯化氢气体后生成埃罗替尼。合成路线如图 2 所示。

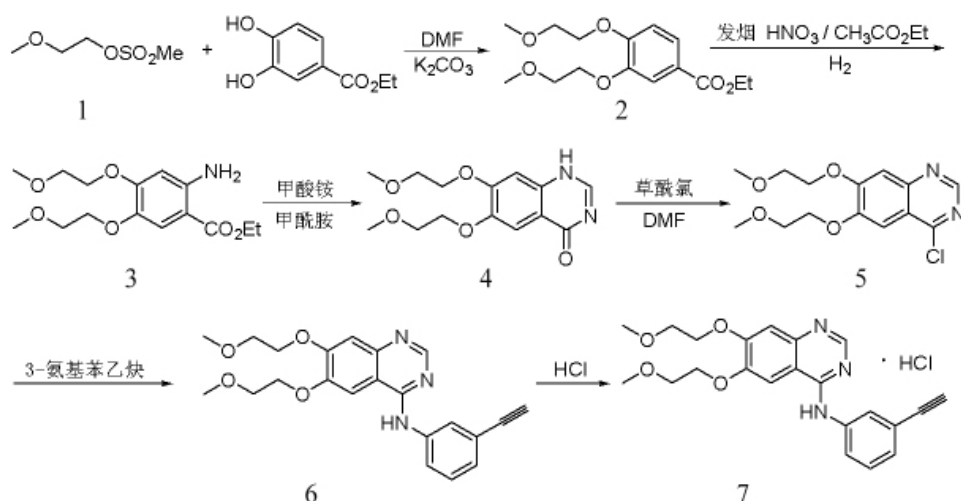


图 2 埃罗替尼的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of Erlotinib

注:1:乙二醇单甲醚甲磺酸酯;2:3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯;3:2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯;4:6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮;5:4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉;6:N-(3-乙炔基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)]喹唑啉-4-胺;7:N-(3-乙炔基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)]喹唑啉-4-胺盐酸盐(埃罗替尼)。

Notes:1:glycol monomethyl ether mesylate; 2: Ethyl 3,4-bis (2-methoxyethoxy)benzoate; 3: 2-Amino-4,5-bis (2-methoxyethoxy) benzoic acid ethyl ester; 4: 6,7-bis (2-methoxyethoxy) quinazolin-4-one; 5: 4-Chloro-6,7-(2-methoxyethoxy)-quinazoline; 6: N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine; 7: Erlotinib hydrochloride.

2 实验结果

2.1 乙二醇单甲醚甲磺酸酯(1)的制备

将 0.25L 乙二醇单甲醚和 0.25L 三乙胺加入反应瓶中,冰盐浴冷却条件下,缓慢加入 0.20L 对甲磺酰氯,保持内温不超过 5℃。加完后在 5—10℃保温 5h,过滤,将反应液慢慢倾入 2.5L 冰水中稀释,以乙酸乙酯萃取 3 次(1.0L×3),合并有机相,以 3% 稀盐酸(V/V)洗涤 3 次(0.3L×3),水洗 1 次(0.3L),饱和氯化钠溶液洗涤 1 次(0.3L),无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,浓缩蒸除溶剂,得白色透明油状液,经核磁共振氢谱鉴定为乙二醇单甲醚甲磺酸酯,收率 98%;HPLC 检测,纯度 99.4%。

2.2 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(2)的制备

在带机械搅拌的三口烧瓶中,分别加入 182g 的 3,4-二羟基苯甲酸乙酯(0.1mol/L)、110mL 水、100mL DMF 和 30g 碳酸钾,加

热至 90—95℃,搅拌下滴加 38g 乙酸单甲醚甲磺酸酯(0.25mol),加毕,再搅拌 4.5h,停止。搅拌下将反应液慢慢滴加到 800mL 水中,得到较分散的固体,干燥后得到 28.4g 的 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯,收率 95%;HPLC 检测,纯度 99.2%。

2.3 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯(3)的制备

在反应瓶中加入 25.7g (86mmol/L) 中间体 2, 乙酸乙酯 100mL, 冰盐浴冷却至 0℃下慢慢滴加 200mL 含有 34mL 发烟硝酸的乙酸乙酯溶液,滴加完毕,继续搅拌反应约 1h。反应完毕后加入 400mL 水稀释,分液,下层再用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机层,水洗两次(50mL×2),无水硫酸镁干燥。旋蒸除去溶剂,得油状物。在氮气保护下,将所得的油状物加入反应釜中,再加入 250mL 无水乙醇和 0.5g 的 5%Pd/C 催化剂,通入氢气于室温反应 2h。滤出催化剂,滤液旋蒸除溶剂,得淡黄色固体

产物 2-氨基-4,5-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯^[4]24.3g, 收率 90%;HPLC 检测, 纯度 99.1%。

2.4 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮(4)的制备

在 100mL 圆底烧瓶中分别加入 6g 中间体 3,1g 甲酸胺和 8mL 甲酰胺, 在氮气保护下于 140℃磁力搅拌反应 4h, 冷却后加入 50mL 水, 用 100mL 氯仿分 5 次萃取, 合并氯仿, 无水硫酸镁干燥, 旋干, 得黄色固体产物, 加入乙醚加热搅拌 20min, 冷却过滤, 得白色固体 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮^[3-4]5.3g, 收率 95%;HPLC 检测, 产品纯度 99.3%。

2.5 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(5)的制备

在 100mL 三口瓶中, 分别加入 6mL 草酰氯, 3.0g 的 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮和 1mL DMF, 氮气保护下加热至回流, 反应 4h 后停止。反应后加入 20mL 二氯乙烷溶解, 用 60mL 饱和碳酸钠溶液分 3 次洗涤, 无水硫酸镁干燥有机相, 然后过滤, 旋干, 得固体 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉^[3-5]3.1g, 收率 98%;HPLC 检测, 产品纯度 99.1%。

2.6 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺](6)的合成

分别加入 9g 4-氯-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉(29mmol/L)、4.2g 乙炔苯胺(36mmol/L)、2.5mL 吡啶和 150mL N,N-二甲基甲酰胺, 搅拌加热, 回流约 4h, 停止反应, 向反应液中加入 300mL 水, 过滤固体, 真空干燥, 得 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺]^[3-4]11.2g, 收率 98%;HPLC 检测, 纯度 99.5%。

2.7 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺]盐酸盐(埃罗替尼)的合成

将 196.5g 的 N-(3-乙炔苯基)-[6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺]固体溶于 1000mL 乙醇, 搅拌下缓慢通入干燥的氯化氢气体, 通完继续搅拌 4h, 析出白色固体。加热反应液至回流, 0.5h 后停止加热, 自然冷却至室温, 过滤, 滤饼以 100mL 乙醇洗涤, 70℃真空干燥 8h, 得白色结晶性粉末 204g, 收率 95%。HPLC 检测, 纯度 99.6%, 最大单一杂质含量约 0.05%。经核磁共振氢谱鉴定, 所得产品为埃罗替尼。其核磁数据为: ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8.91 (s, 1H, Ar), 8.23 (s, 1H, Ar), 7.84 (s, 1H, Ar), 7.69-7.74 (d, 1H, Ar), 7.40-7.44 (t, 1H, Ar), 7.38-7.41 (d, 1H, Ar), 7.30 (s, 1H, NCHN), 4.32-4.36 (m, 4H, 2*CH₂), 4.29 (s, 1H, CH), 3.76-

3.77 (m, 4H, 2*CH₂), 3.22-3.28 (d, 6H, 2*CH₃)。

3 讨论

在本研究的合成路线中, 使用稀释后的发烟硝酸对中间体 3,4-二(2-甲氧基乙氧基)苯甲酸乙酯进行硝化, 有效改进了硝化工艺。具体实验操作中, 首先将发烟硝酸溶于乙酸乙酯中, 然后将这种稀释后的发烟硝酸滴加入反应液中进行硝化反应。这样操作避免了反应的剧烈放热, 使得反应进行的比较温和, 容易控制反应温度。这一改进不仅提高了反应的选择性, 而且易于工业化, 生产可控性得到了极大的增强, 可有效控制生产成本。

4 结论

本文讨论了一种制备埃罗替尼的新工艺, 基于已有合成方法中存在的问题, 设计了新的硝化工艺, 克服了已报道文献中硝化反应中副产物多、收率低等缺点, 使得硝化反应的选择性和转化率都有了较大提高。新工艺具有反应条件温和、后处理简单、产物易提纯、产率高等优点, 有望用于埃罗替尼的工业化生产。

参考文献 (References)

- [1] Adjei A A. Epidemal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy[J]. *Drugs of the Future*, 2001, 26(11): 1087-1092.
- [2] Jyothi P R, Nageshwar R B, Venkaiah C N. Novel process for the preparation of Erlotinib. United States, 2009/0306377A1 [P]. 2009-12-10.
- [3] 徐浩, 栗思存, 黄文龙, 等. 埃罗替尼衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(6): 487-490.
Xu Hao, Li Sicun, Huang Wenlong, et al. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2008, 39(6): 487-490.
- [4] Knesl P, Rösling D, Jordis U. Improved synthesis of substituted 6,7-dihydroxy-4-quinazolineamines: Tandtutinib, Erlotinib and Gefitinib[J]. *Molecules*, 2006, 11(4): 286-297.
- [5] 西野繁荣, 弘津健二, 岛秀好, 等. 制备 6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-酮的方法. 中国, 1860105[P]. 2006-11-08.
SHINOBU N N, HIROSHI K T, SHIGEYOSHI H, et al. Process for producing 6,7-bis (2-methoxyethoxy)-quinazolin-4-one. China, 1860105 [P]. 2006-11-08.

(责任编辑 马骁骁)

· 科学共同体介绍 ·

中国神经科学学会

中国神经科学学会(The Chinese Neuroscience Society) 于 1992 年由著名神经生物学家**吴建屏**、**韩济生**、**陈宜张** 3 位院士发起, 于 1995 年 10 月经国家民政部登记注册在上海正式成立。其上级主管单位是中国科学技术协会, 挂靠中科院上海脑研究所。**吴建屏**、**路长林**、**段树民** 历任学会理事长。

中国神经科学学会由全国科研、教学和

医院等单位中的神经科学工作者组成, 是非营利性的社会组织, 是具有独立法人资格的全国学术性社会团体。学会下设 5 个工作委员会及 14 个专业分会, 目前会员人数为 4800 多名。

中国神经科学学会与上海生命科学研究院联合主办会刊《Neuroscience Bulletin》。1995 年中国神经科学学会作为团体

会员加入国际脑研究组织。学会每 2 年举行一届学术年会, 并组织了多次高水平学术活动, 举行了 7 届全国学术研讨会。

中国神经科学学会于 2011 年 7 月在郑州举行第 9 届全国学术会议暨第 5 次会员代表大会, 选举**段树民**任第 5 届理事会理事长, **何士刚**任秘书长。

(责任编辑 徐子政(实习生), 秦政)