研究论文

莫洛替尼的合成新方法

刘长春，周鑫鑫，仇玉婷
（江苏食品药品职业技术学院制药工程学院，江苏淮安 223003）

摘要：报道了 Janus 激酶 1/2（JAK1/JAK2）抑制剂莫洛替尼（**1**）的合成新路线，仅包含 3 步反应。以 4- 乙酰基苯甲酸乙酯（**2**）为起始原料，与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲基缩醛（DMF-DMA）、尿素缩合环化得到 4-（2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -4- 基）苯甲酸乙酯（**3**）。**3** 与 4- 吗啉基苯胺（**4**）在六氟磷酸苯并三唑 -1- 基 - 氧基三吡咯烷基磷（PyBOP）和 1,8- 二氮杂双环［5.4.0］十一碳 -7- 烯（DBU）作用下胺化，得到 4-［2-［（4- 吗啉基苯基）氨基］嘧啶 -4- 基］苯甲酸乙酯（**5**）。**5** 最后在氧气和叔丁醇钾存在下，与氨基乙腈经酰胺化得到目标产物 **1**。纯度 99.5%。该路线步骤少，总收率高（70% 以 **2** 计）。

关键词：莫洛替尼；骨髓纤维化；Janus 激酶抑制剂；合成
中图分类号：TQ460.6；O626.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024) 10-1359-06
引用：刘长春，周鑫鑫，仇玉婷．莫洛替尼的合成新方法［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1359-1364．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.007

A Novel Synthetic Method of Momelotinib

LIU Changchun, ZHOU Xinxin, QIU Yuting
(*School of Pharmaceutical Engineering, Jiangsu Food and Pharmaceutical Science College, Huai'an 223003*)

ABSTRACT: Momelotinib (**1**), a Janus kinase 1/2 (JAK1/JAK2) inhibitor, was synthesized via a new synthetic route in three steps. The cyclization of ethyl 4-acetylbenzoate (**2**), *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) and urea was achieved successfully to give ethyl 4-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl) benzoate (**3**), which was subjected to the amination with 4-morpholinoaniline (**4**) in the presence of (benzotriazol-1-yloxy) tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) to afford ethyl 4-[2-[(4-morpholinophenyl)-amino]pyrimidin-4-yl]benzoate (**5**). Compound **5** was subjected to the amidation with 2-aminoacetonitrile in the presence of air and potassium *tert*-butoxide to deliver the target product with purity of 99.5% .This new synthetic route had fewer reaction steps and high overall yield (70% based on **2**).

Key Words: momelotinib; myelofibrosis; Janus kinase inhibitor; synthesis

莫洛替尼（momelotinib，**1**），化学名为 *N*-（氰基甲基）-4-［2-［（4- 吗啉基苯基）氨基］嘧啶 -4- 基］-苯甲酰胺，是野生型 Janus 激酶 1/2（JAK1/JAK2）、突变型 $JAK2^{V617F}$ 以及 ALK2 激酶抑制剂[1—2]。由澳大利亚 Cytopia 公司研发，于 2023 年 9 月经美国 FDA 批准上市。临床上主要用于治疗贫血患者的中度或高风险骨髓纤维化[2]，也是 FMS 样酪氨酸激酶 3（Fms like tyrosine kinase 3，FLT3），突变急性髓系白血病的潜在抑制剂[3]，还可与其他药物联合治疗恶性淋巴瘤、脑肿瘤和非小细胞肺癌等[4—5]。

目前，**1** 的文献合成路线主要有 5 种，按照嘧啶片段的合成方法可分为 2 类。1 类是通过构建嘧

收稿日期：2024-05-12
基金项目：淮安市自然科学研究计划项目（HAB201916）
作者简介：刘长春（1967—），男，教授，从事药物合成的研究。
E-mail：ccl67@126.com

啶片段，得到目标产物 **1**（图 1）。

路线一：4- 吗啉基苯胺（**4**）和氰胺经加成反应得 1-(4- 吗啉基苯基）胍（**6**）；另一起始物 4- 乙酰基苯甲酸甲酯（**7**）和 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛（DMF-DMA）经缩合反应，得到 4-[3-（二甲氨基）丙烯酰基］苯甲酸甲酯（**8**）。化合物 **6** 和 **8** 在乙腈中缩合环化，得 4-[2-[(4- 吗啉基苯基）氨基］嘧啶 -4- 基］苯甲酸甲酯（**9**），**9** 经水解得到化合物 **10**，**10** 与氨基乙腈酰胺化得目标产物 **1**。总收率 55%（以 **7** 计）[6—7]。

路线二：4- 乙酰苯甲腈（**11**）依次与 DMF-DMA 缩合、与 **6** 缩合环化，得到化合物 **12**，**12** 经水解得到 **10**，**10** 与氨基乙腈酰胺化得目标产物 **1**。总收率 63%（以 **11** 计）[8]。

路线三：4- 乙酰苯甲酸（**13**）与氨基乙腈酰胺化得到化合物 **14**，**14** 依次与 DMF-DMA 缩合、与 **6** 缩合环化得目标产物 **1**。总收率 50%（以 **13** 计）[9]。

另 1 类是由原料引入嘧啶片段，得到目标产物 **1**（图 2）。

路线四：4- 乙氧羰基苯硼酸（**15**）和 2,4- 二氯嘧啶（**16**）在 $Pd(PPh_3)_4$ 催化下，偶联得 4-(2- 氯嘧啶 -4- 基）苯甲酸乙酯（**17**），**17** 在对甲苯磺酸（*p*-TsOH）作用下与 **4** 胺化生成 4-[2-[(4- 吗啉基苯基）氨基］-嘧啶 -4- 基］苯甲酸乙酯（**5**），再经水解、与氨基乙腈酰胺化得目标产物 **1**。总收率 46%（以 **15** 计）[10]。

路线五：4- 甲基苯硼酸（**18**）经氧化得化合物 **19**，**19** 与频哪醇酯化得化合物 **20**，**20** 与 **16** 在

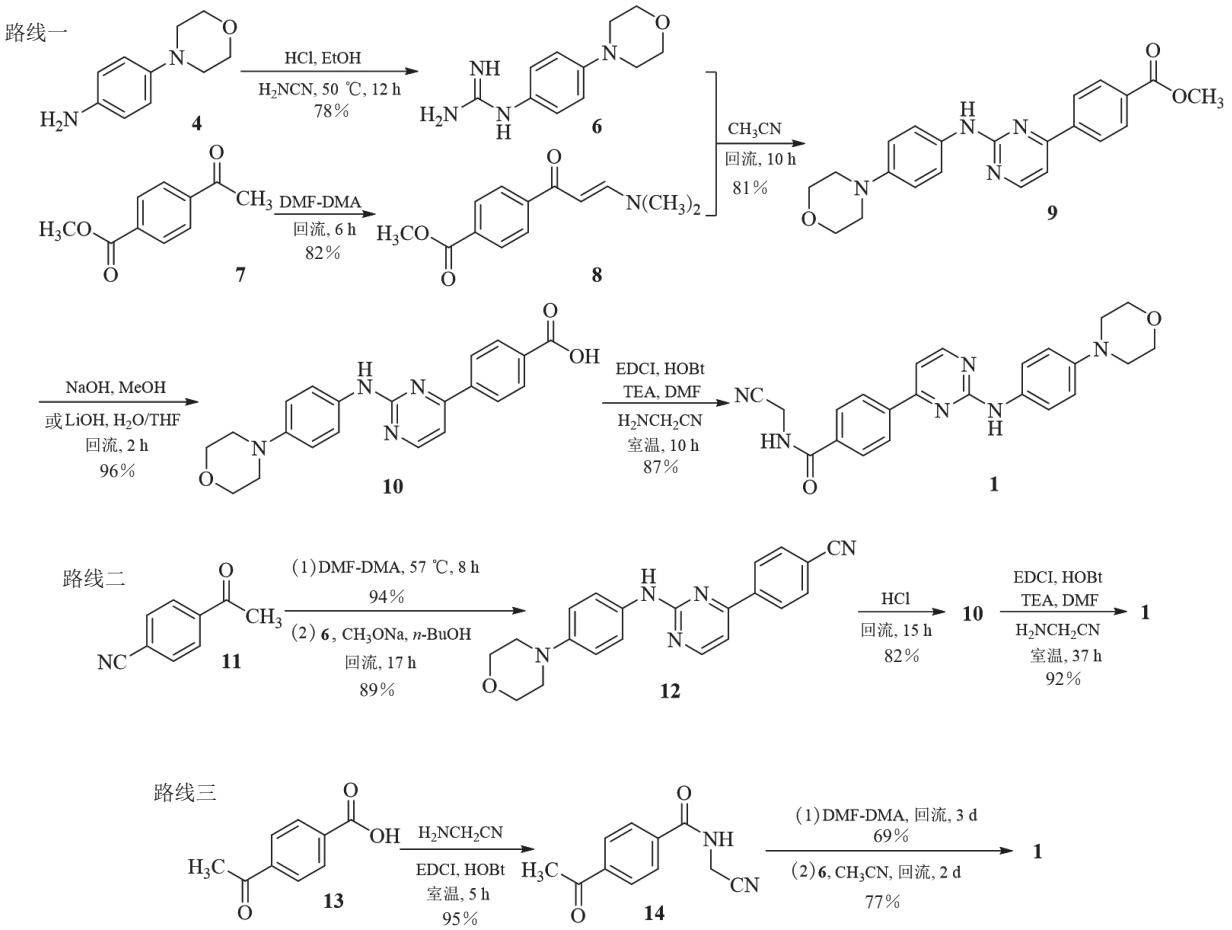


图 1　文献中通过构建嘧啶片段的 1 合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1** in the Literature by Constructing the Pyrimidine Fragment

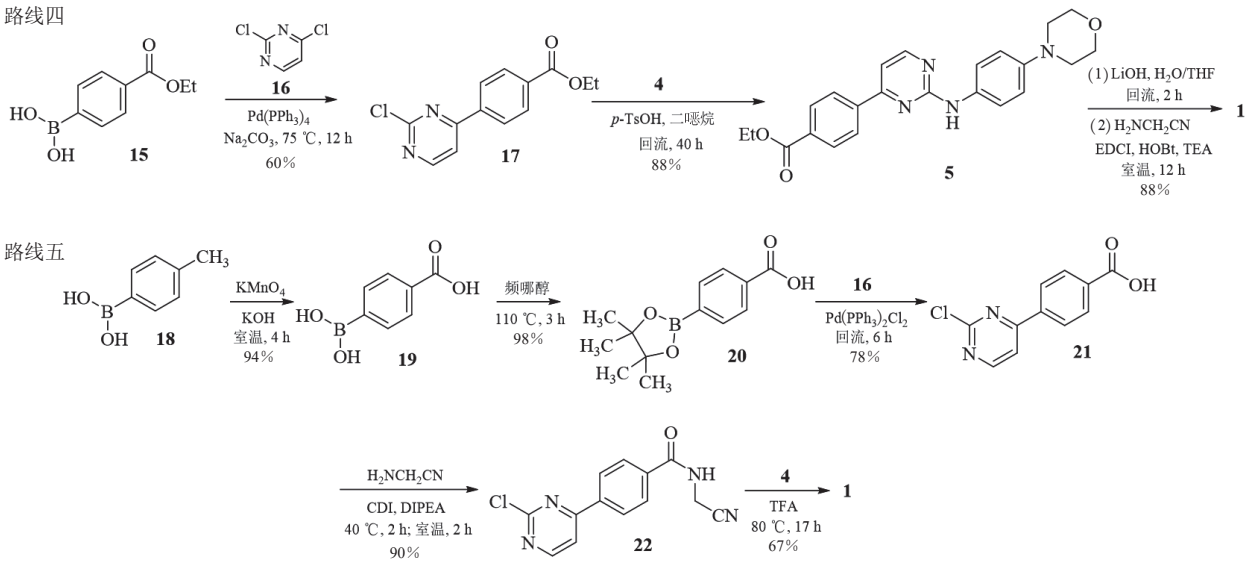


图 2　文献中通过引入嘧啶片段的 1 合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of **1** in the Literature by Introducing the Pyrimidine Fragment

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 催化下偶联得化合物 **21**，**21** 与氨基乙腈酰胺化得化合物 **22**，**22** 与 **4** 经亲核取代得目标产物 **1**。总收率 43%（以 **18** 计）[11]。

综上所述，路线一～三的合成步骤多，使用有毒的氰胺，且水解步骤会产生大量废水。而路线四和五的总收率低；偶联步骤使用昂贵的钯催化剂和膦配体，金属残留物难以去除；氧化步骤会产生大量废水，后处理操作复杂。

文献 [12] 报道了用六氟磷酸苯并三唑 -1- 基 - 氧基三（二甲氨基）磷 (BOP)、碱和胺处理环状酰胺和脲高效“一步法”合成环状脒和胍的方法（图 3A），避免使用有毒的 $SOCl_2$、$POCl_3$ 和 PCl_5 等通过卤化反应活化羰基，产率良好，为涉及芳基卤化物的反应提供了一种替代方法。另有文献 [13] 报道叔丁醇辅助的酯和胺在室温下直接转化为酰胺的方法（图 3B），反应条件温和，酰胺产率优良，避免使用活化剂、添加剂、催化剂或有毒试剂，为合成酰胺提供了高效、快速、绿色和经济的方法。文献 [14] 提出了一种从 3-（二甲氨基）丙烯酮衍生物构建嘧啶环等杂环的策略（图 3C），为将具有药学效用的生物活性药效基团结合到优势母核上提供了 1 条清洁实用的路线。

参考文献 [12—14]，本文设计、开发了 1 条 **1** 的合

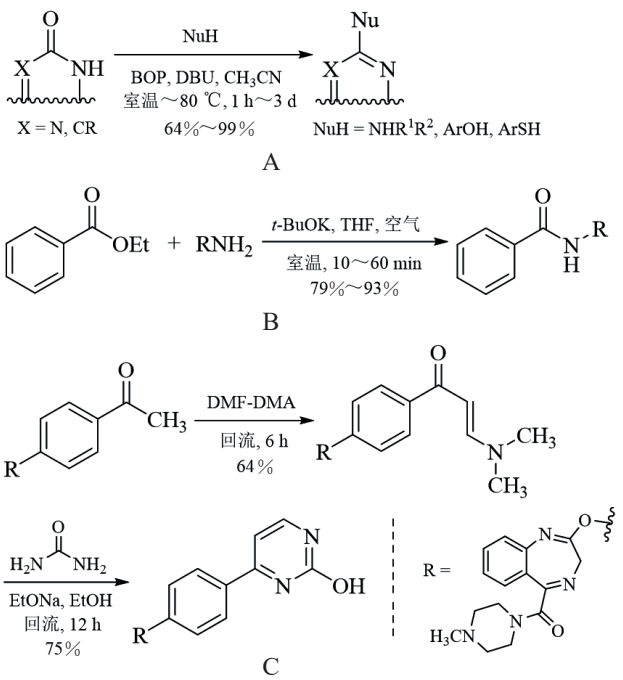


图 3　文献的相关反应式

Fig.3　Related Reactions in the Literature

成新路线，以经济易得的 4- 乙酰基苯甲酸乙酯（**2**）为起始原料，仅需缩合环化、胺化和酰胺化 3 步反应，总收率 70%（以 **2** 计），具体如图 4 所示。

第 1 步缩合环化反应，在无溶剂条件下进行，**2**

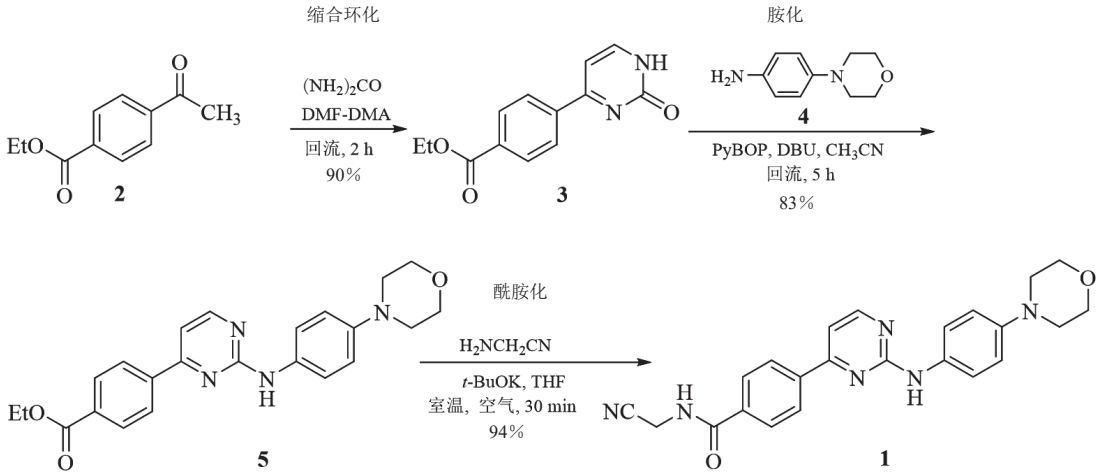


图 4　1 的合成新路线

Fig.4　New Synthetic Route of **1**

和 DMF-DMA、尿素回流反应，得到 4-(2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -4- 基）苯甲酸乙酯（**3**）。该步反应后处理简便，过滤即可分离产物，经水洗和干燥后直接用于下一步反应；回收的 DMF-DMA 可以循环使用；避免使用有毒的氰胺构建嘧啶环，操作安全性高；避免使用昂贵的钯催化剂引入嘧啶环，生产成本降低。第 2 步胺化反应，在六氟磷酸苯并三唑 -1- 基 - 氧基三吡咯烷基磷（PyBOP）和 1,8- 二氮杂双环 -[5.4.0] 十一碳 -7- 烯（DBU）作用下，**3** 和 **4** 在乙腈中回流，经磷介导的 S_NAr 反应，得 4-[2-[(4- 吗啉基苯基）氨基］嘧啶 -4- 基］苯甲酸乙酯（**5**）。该步反应无需通过依次氯化和胺化合成 **5**，操作简便，避免使用有毒的 $SOCl_2$。第 3 步酰胺化反应，在室温、空气中的氧气和叔丁醇钾的作用下，**5** 和氨基乙腈在 0.2% 水的 THF 溶液中发生酰胺化反应（叔丁醇钾协助），得目标产物 **1**。总收率 70%（以 **2** 计），HPLC 纯度 99.5%。该步反应条件温和，缩减了水解步骤。新路线与文献[6—8,10—11]路线相比，原料经济易得，反应步骤少、收率高，且避免了使用有毒的氰胺及昂贵钯催化剂的使用，适合工业化生产。

新路线中可能的机制如图 5 所示。①胺化反应机制：在碱 DBU 作用下，PyBOP 与 **3** 的嘧啶酮结构作用生成磷盐中间体（**23**），**23** 与 **4** 亲核取代得到 **5**[12]。②酰胺化反应机制：空气中的氧气在叔丁醇钾存在下与水作用产生 HOO· 自由基，然后与 **5** 反应产生苯甲酸过氧自由基（**24**），**24** 与叔丁醇钾作用生成过氧苯甲酸叔丁酯（**25**），**25** 与氨基乙腈反应，得目标产物 **1**[13]。

实验部分

4-(2- 氧代 -1,2- 二氢嘧啶 -4- 基）苯甲酸乙酯（3）

将 **2**（3.84 g，20 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）、尿素（1.80 g，30 mmol）和 DMF-DMA（6 mL）加至 50 mL 茄形瓶中，油浴加热至 110 ℃回流，搅拌反应 2 h。反应液冷却至室温，抽滤，滤液回收重复使用，滤饼用少量水（5 mL）洗涤，于 50 ℃减压干燥，得米色固体 **3**（4.41 g，90%）。mp 137.3～138.5 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.40（d, *J*=8.4 Hz, 1H）, 8.03（d, *J*=7.3 Hz, 2H）, 7.95（dd, *J*=10.9、8.4 Hz, 1H）, 7.52（d, *J*=7.4 Hz, 2H）, 6.44（d, *J*=10.9 Hz, 1H）, 4.32（q, *J*=8.0 Hz, 2H）, 1.37（t, *J*=8.0 Hz, 3H）; ^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 165.95, 157.39, 154.19, 143.41, 136.44, 131.04, 130.20, 129.04, 107.14, 60.79, 14.31。

4-[2-[(4- 吗啉基苯基）氨基］嘧啶 -4- 基］苯甲酸乙酯（5）

将 **3**（2.44 g，10 mmol）、PyBOP（6.76 g，13 mmol）、DBU（2.28 g，15 mmol）和乙腈（50 mL）加至 100 mL

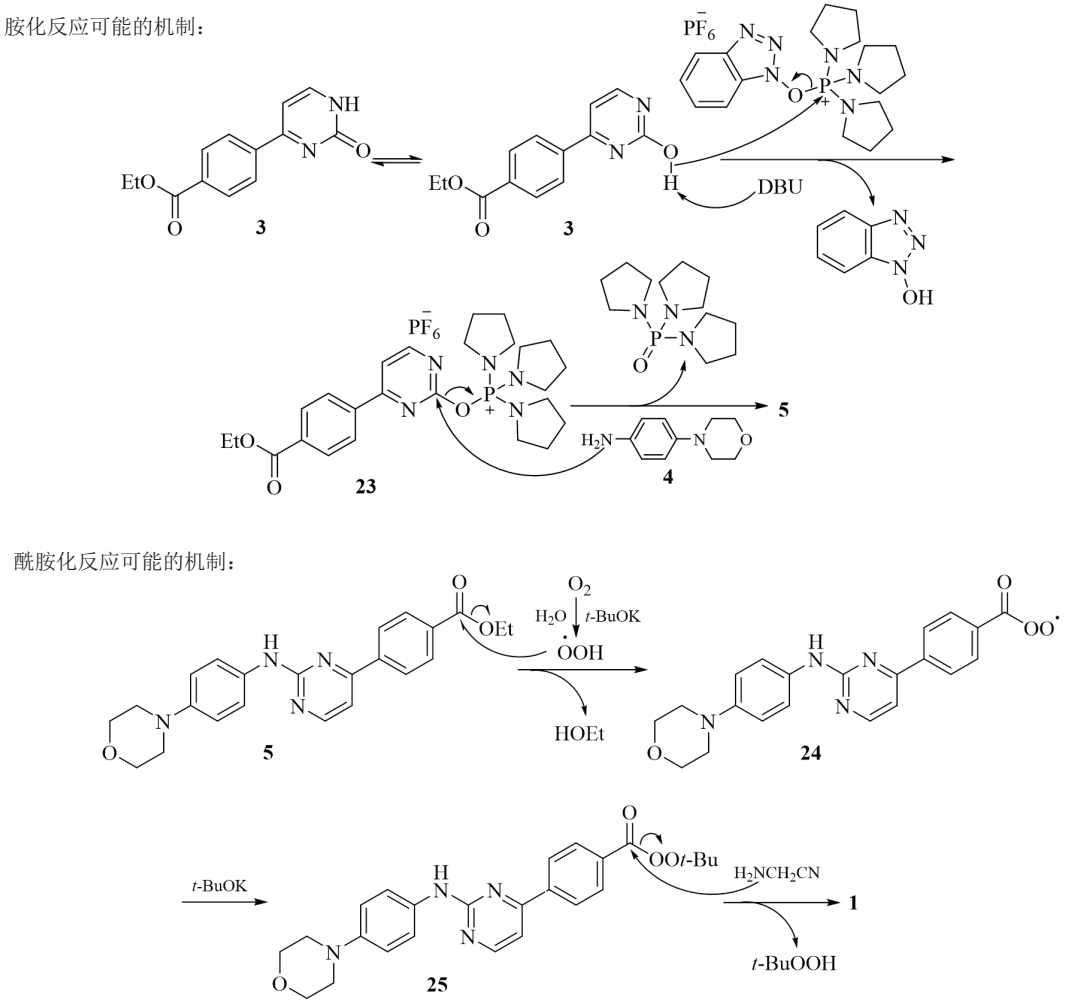


图 5　1 的新合成路线反应机制

Fig.5　Mechanisms of New Synthetic Route of **1**

茄形瓶中，室温搅拌 10 min 后，再加 **4**(2.67 g，15 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，油浴加热至 90 ℃，回流、搅拌反应 5 h。反应液冷却至室温，抽滤，滤饼水洗，于 50 ℃减压干燥，得灰白色固体 **5**(3.34 g，83%)。mp 181.7 ～ 182.8 ℃。^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.32(s, 1H), 8.27(d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.96(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.80(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.51(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.26(d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.90(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.33(q, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.76(t, *J*=7.1 Hz, 4H), 3.20(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.12(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.38(t, *J*=8.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.07, 160.19, 160.09, 155.94, 145.38, 136.62, 134.65, 130.32, 130.15, 127.45, 121.30, 114.71, 110.09, 66.71, 60.84, 48.55, 14.28。

莫洛替尼 (1)

将叔丁醇钾 (1.12 g，10 mmol) 和 0.2% 水的 THF 溶液 (60 mL) 加至 150 mL 三颈瓶中，室温搅拌 1 min 后，再加入 **5**(2.02 g，5 mmol) 和氨基乙腈 (0.28 g，5 mmol)，室温搅拌反应 30 min。反应液减压蒸除溶剂，向剩余物加水 (50 mL)，室温搅拌 30 min。抽滤，滤饼水洗，用乙醇和乙酸乙酯(体积比 1 ∶ 2) 重结晶，于 50 ℃减压干燥，得黄色固体 **1**(1.95 g，94%)。mp 238.5 ～ 239.3 ℃(文献[8]：238 ～ 243 ℃)。纯度 99.5% [HPLC 归一化法：色

谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇和水（体积比 90 ∶ 10）；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流速 0.8 mL/min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.32（s, 1H）, 8.38（t, *J*=5.8 Hz, 1H）, 8.26（d, *J*=7.5 Hz, 1H）, 7.96（d, *J*=7.4 Hz, 2H）, 7.80（d, *J*=7.4 Hz, 2H）, 7.49（d, *J*=7.4 Hz, 2H）, 7.27（d, *J*=7.5 Hz, 1H）, 6.90（d, *J*=7.4 Hz, 2H）, 4.09（d, *J*=5.8 Hz, 2H）, 3.76（t, *J*=7.1 Hz, 4H）, 3.19（t, *J*=7.1 Hz, 4H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 167.18, 160.19, 159.89, 155.74, 145.39, 136.63, 134.62, 134.50, 128.36, 128.03, 121.27, 116.56, 114.75, 109.99, 66.70, 48.56, 31.26。

参考文献：

［1］ BURNS C J, BOURKE D G, ANDRAU L, *et al*. Phenylaminopyrimidines as inhibitors of Janus kinases（JAKs）［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, **19**(20): 5887-5892.

［2］ FDA. Novel drug approvals for 2023［EB/OL］.［2023-09-15］. https://www. fda. gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023.

［3］ AZHAR M, KINCAID Z, KESARWANI M, *et al*. Momelotinib is a highly potent inhibitor of FLT3-mutant AML［J］. *Blood Adv*, 2022, **6**(4): 1186-1192.

［4］ ZHANG X H, MA Q, WU H P, *et al*. A review of progress in histone deacetylase 6 inhibitors research: structural specificity and functional diversity［J］. *J Med Chem*, 2021, **64**(3): 1362-1391.

［5］ PADDA S, RECKAMP K L, KOCZYWAS M, *et al*. A phase 1b study of erlotinib and momelotinib for the treatment of EGFR-mutated, tyrosine kinase inhibitor-naive metastatic non-small cell lung cancer［J］. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2022, **89**(1): 105-115.

［6］ ZHU C P, XUE X, HAN G Y, *et al*. New and practical synthesis of momelotinib［J］. *J Heterocyclic Chem*, 2017, **54**(5): 2902-2905.

［7］ SUN T Y, XU J J, JI M, *et al*. A novel and efficient synthesis of momelotinib［J］. *J Chem Res*, 2016, **40**(8): 511-513.

［8］ 肖金阳, 王　刚, 张　帆. Janus 激酶抑制剂 Momelotinib 的合成［J］. 合成化学, 2024, **32**(6): 556-561.

［9］ 于　凯, 赵智伟, 曲媛媛, 等. 一种 Momelotinib 的制备方法: 中国, 108707119A［P］. 2018-10-26.

［10］ JOHN B C, ANDREW S, ANNE M K. Multiple myeloma treatment: WO 2012149602A1［P］. 2012-11-08.

［11］ 杜世美, 李颖修, 陈延峰, 等. JAK1/2 抑制剂 momelotinib 的合成工艺研究［J］. 中国药物化学杂志, 2019, **29**(2): 131-134.

［12］ WAN Z K, WACHARASINDHU S, LEVINS C G, *et al*. The scope and mechanism of phosphonium-mediated S_NAr reactions in heterocyclic amides and ureas［J］. *J Org Chem*, 2007, **72**(26): 10194-10210.

［13］ KIMB R, LEE H G, KANG S B, *et al*. *tert*-Butoxide-assisted amidation of esters under green conditions［J］. *Synthesis*, 2012, **44**(1): 42-50.

［14］ KAUR N, SRIVASTAVA M, TYAGI R, *et al*. Application of dimethylaminomethylene ketone in heterocycles synthesis: synthesis of 2-（isoxazolo, pyrazolo, and pyrimido）substituted analogs of 1,4-benzodiazepin-5-carboxamides linked through an oxyphenyl bridge［J］. *J Heterocycl Chem*, 2014, **51**(S1): E50-E54.