

doi:10.3969/j.issn.1002-154X.2011.06.012

达沙替尼合成图解

刘晓宇 陈旭冰 陈光勇
(大理学院药学院, 云南 大理 671000)

摘要 综述国内外近年对药物达沙替尼合成与生产方法的研究。通过图解的方式,表达了达沙替尼的多种合成路线,简明扼要,便于研究和开发。达沙替尼在医药领域将有广阔的应用前景。

关键词 达沙替尼 合成 图解

Graphical Synthetic Routes of Dasatinib

Liu Xiaoyu Chen Xubing Chen Guangyong
(Faculty of pharmacy, Dali University, Yunnan Dali 671000)

Abstract The preparation methods of dasatinib are reviewed. Rinds of synthetic routes of dasatinib were expressed by graphics, brief and to the piont, It is convenient to study and exploit. Dasatinib will be bright future in application in the medicine fields.

Keywords Dasatinib synthetic graphics

达沙替尼(dasatinib, **1**), 化学名为 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]-2-甲基-4-嘧啶基]氨基-5-噁唑甲酰胺, 由 Bristol-Myers Squibb 研发, 其一水合物于 2006 年 2 月首次在美国上市, 商品名为 Sprycel。是一种口服的酪氨酸激酶抑制剂, 用于对既往治疗失败或不耐受的成人慢性髓白血病(CML)的所有病期患者, 同时还用于治疗对其他疗法耐药或不耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病成人患者^[1,2]。通过查阅相关文献, 我们对达沙替尼的合成方法和途径进行了归纳和总结(图 1)。

1 以 2-氯-6-甲基苯胺(2)为原料

2 与 (E)-3-乙氧基丙烯酰氯(**19**) 反应得 (E)-N-(2-氯-6-甲基苯基)-3-乙氧基丙烯酰胺(**3**), **3** 与 N-溴代丁二酰、H₂O、硫脲经“一锅法”连续反应得 2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-噁唑甲酰胺(**4**), **4** 与 4,6-二氯-2-甲基嘧啶

(**5**) 进行亲核反应得(**6**), **6** 最后与 1-(2-羟基乙基)哌嗪(**7**) 发生亲核取代反应得 **1**, 总收率约 52%^[2,3]。

2 以 2-氯噁唑(8)为原料

8 与 2-氯-6-甲基苯基异氰酸在正丁基锂的四氢呋喃(THF) 溶液中、-78℃ 下, 缩合得到酰胺中间体(**9**), **9** 的 N 用 4-甲氧基苄基氯进行保护得(**10**), **10** 再与 **5** 在 NaH 催化下于 THF 中反应, 脱去保护得(**6**), **6** 先与三氟甲磺酸(TFA)、三氟乙酸在二氯甲烷中反应, 最后在 1,4-二氧六环中与 **7** 反应, 于乙醚溶液中酸化成盐得 **1**。总收率约 61.1%^[4,5]。

3 以 2-氨基-5-噁唑甲酸乙酯(11)为原料

11 与 4-二甲胺基吡啶溶于 THF 中, 室温与二碳酸二叔丁酯(BOC) 反应得 2-(N-叔丁氧羰基氨基)-5-噁唑甲酸乙酯(**12**), **12** 在 NaOH 溶液中水

收稿日期:2011-04-22

作者简介:刘晓宇(1987~), 男, 硕士生, 主要从事药物化学的研究。通讯作者: 陈光勇(1974~), 男, 副教授, 硕导, 主要从事药物化学的研究。E-mail: chengy997@sina.com

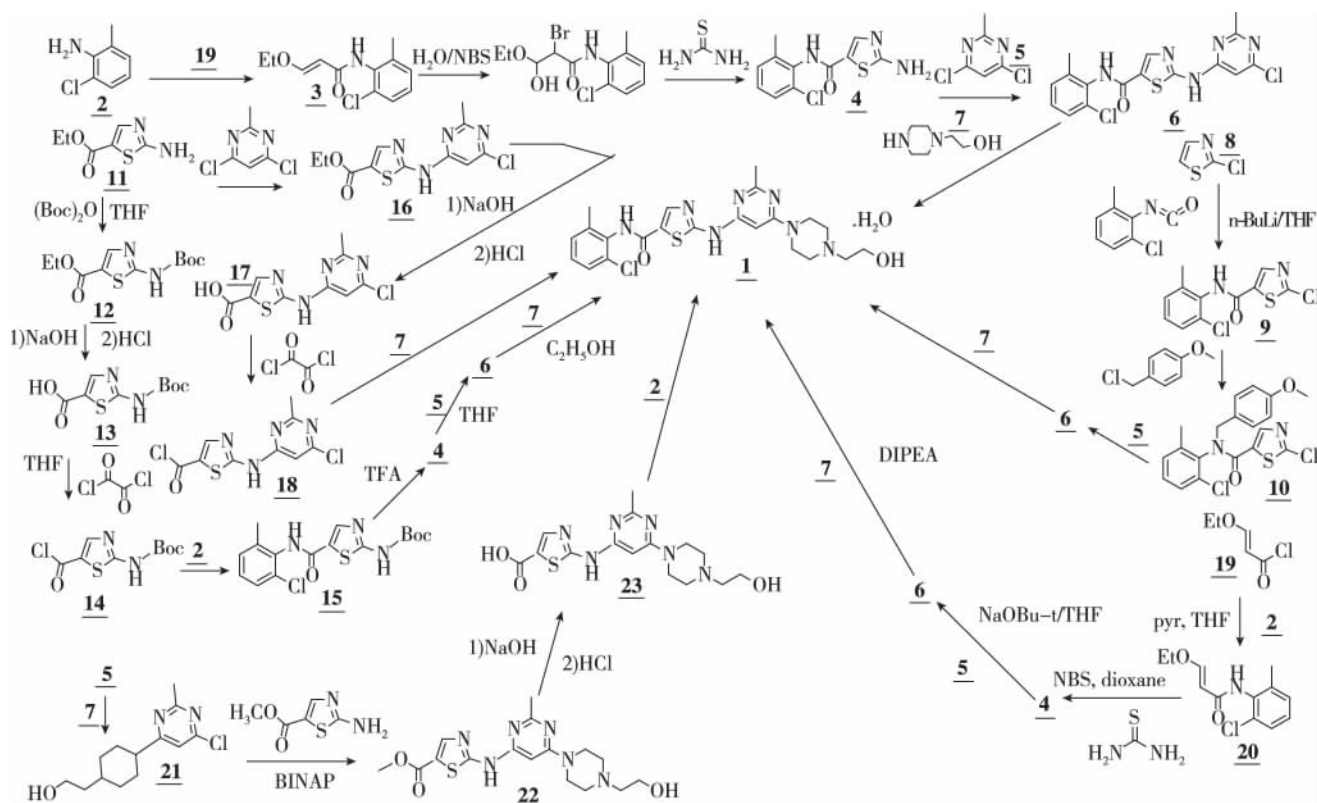


图 1 达沙替尼的合成路线图解

Fig. 1 Graphical Synthetic Routes of Dasa tinib

解后用盐酸酸化得 2-(N-叔丁氧羰基氨基)-5-噻唑甲酸(13), 13 在 THF 中与草酰氯反应得(14), 14 与 2 在三乙胺的催化下得 5-(2-氯-6-甲基苯基氨甲酰基)噻唑-2-基-氨甲酸叔丁酯(15), 15 在 TFA 的作用下脱去保护基得(4), 4 与 5 在氯化钠的作用下得(6), 6 与 7 缩合得 1, 总收率约 46%^[8]。或以 11 为原料, 与 2-甲基-4,6-二氯嘧啶反应得(16), 16 用 NaOH 液水解后, 用 6 mol·L⁻¹ 盐酸调 pH 值至 6~6.5 得(17), 17 与草酰氯反应得(18), 18 与 7 缩合得 1, 总收率约 22%^[9]。

4 以(E)-3-乙氧基丙烯酰氯(19)为原料

19 与 2 溶于 THF 中, 在吡啶的催化下 0℃ 至室温间反应过夜得(20), 20 与 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)、1,4-二氧六环、水、硫脲于室温至 80℃ 间反应得(4), 4 与 5 溶于 THF 中后, 在叔丁醇钠的催化下反应得(6), 6 与 7、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)溶于 1,4-二氧六环中, 回流反应 12 h, 加盐酸酸化

即得 1, 总收率约 55%^[8]。

5 以 4,6-二氯-2-甲基嘧啶(5)为原料

5 与 7 溶于二氯甲烷中, 30℃ 搅拌 2.5 h, 加入适量三乙胺后保温反应过夜得(21), 21 与 2-氨基噻唑-5-甲酸甲酯、碳酸铯、碳酸钾、联萘二苯磷(BINAP)溶于甲苯中, 加热回流反应 16 h 后得(22), 22 经 NaOH 水解后, 用 6 mol/LHCl 液调 pH 值至 6~6.5 得(23), 23 与草酰氯在二氯甲烷中反应, 回收二氯甲烷后用乙腈溶解, 再与 2 反应即得 1, 总收率约 32%^[8]。

在以上列出的合成路线中, 有的合成方法步骤太长, 导致收率偏低(如: 以 11 为原料合成 1 时, 用 BOC 对相关基团进行了保护, 共 8 步反应); 有的虽然步骤少, 但原料不易购买到, 不利于工业化生产(如: 以 19 为原料合成 1); 有的反应时间较长(如: 以 5 为原料合成 1); 有的反应条件较苛刻(如: 以 8 为原料合成 1 时, 需冷却至 -78℃)。综合考虑成本、

环保及实际可操作性等因素,笔者认为以 2 为原料,按文献^[2,3]对达沙替尼进行合成较好。

参考文献

- [1] 卜鹏飞. 达沙替尼(dasatinib) [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(4): 265
- [2] 臧佳良, 陈一芬, 冀亚飞. 达沙替尼的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(5): 321 ~ 323
- [3] 王伟, 翟鑫, 王刚等. 达沙替尼的合成工艺研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2009, 19(1): 36 ~ 38
- [4] Louis J Lombardo, Francis Y Lee, Ping Chen. , et al. Discovery of N - (2 - Chloro - 6 - methyl - phenyl) - 2 - (6 - (4 - (2 - hydroxyethyl) - piperazin - 1 - yl) - 2 - methylpyrimidin - 4 - ylamino) thiazole - 5 - carboxamide (BMS - 354825) , a Dual Src/Abl Kinase Inhibitor with Potent Antitumor Activity in Preclinical Assays [J]. J Med Chem, 2004, 47: 6658 ~ 6661
- [5] Jagabandhu Das, Ping Chen, Derek Norris. , et al. 2 - Amino-1,3,4-thiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure - activity relationship studies toward the discovery of N - (2 - Chloro - 6 - methylphenyl) - 2 - ([6 - (4 - (2 - hydroxyethyl) - 1 - piperazinyl)] - 2 - methyl - 4 - pyrimidinyl amino) - 1,3 - thiazole - 5 - carboxamide (Dasatinib, BMS - 354825) as a potent pan - src kinase inhibitor [J]. J Med Chem, 2006, 49: 6819 ~ 6832
- [6] 张少宁, 魏红涛, 吉民. 达沙替尼的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(3): 161 ~ 163
- [7] 严荣, 杨浩, 侯雯等. 一种新的达沙替尼合成方法: 中国, 10184545045A [P], 2010 - 09 - 29
- [8] Bang - Chi Chen, Rulin Zhao, Bei Wang. , et al. A new and efficient preparation of 2 - aminothiazole - 5 - carbamides: applications to the synthesis of the anti - cancer drug dasatinib [J]. ARKIVOC, 2010: (vi) 32 ~ 38
- [9] 严荣, 杨浩, 侯雯等. 一种简便制备高纯度达沙替尼的新方法以及中间体化合物: 中国, 101812060A [P], 2010 - 08 - 25

化工信息

新疆有望成为中国煤制天然气生产外输基地

新疆“十二五”期间有望成为中国重要的煤制天然气生产和外输基地。

首先,新疆煤炭资源丰富,资源分布集中且煤质较好,开采条件良好,竞争优势突出。新疆煤炭预测资源总量 2.19 万亿 t,占全国资源量的 40%,居全国之首。截至 2010 年底,新疆累计探明煤炭资源储量 2 574 亿 t,保有储量 2 558 亿 t。

其次,新疆具备建设大型煤化工项目的供水、用地条件。新疆水资源总量 832 亿 m³, 平均年降水总量 2 544 亿 m³, 水资源可利用总量为 596 亿 m³, 众多的高山冰川、湖泊和河流, 为项目开发创造了有利条件。新疆土地资源丰富, 未利用土地居多, 可根据各项建设条件, 选择适合建设大型煤化工基地的厂址。

再次,煤化工产品的外送通道正在逐步形成。西气东输一线和西气东输二线正在运营, 中石油正在建设西气东输三线工程, 目前新疆多家煤制气企业的天然气已获准进入西气东输管网。

不久前,中国首条煤制天然气专输管线伊—霍输气管线在新疆霍尔果斯开工建设, 预计今年年底完工并具备投产条件。这项工程将使产自伊犁的煤制天然气通过西气东输二线管线输送到东中部地区。

统计显示, 2010 年中国天然气产量仅 944 亿 m³, 远不能满足市场需求。而煤制天然气将成为填补市场需求缺口的重要选择, 这也为煤制气项目创造了难得的发展机遇。

中国目前已经批准在新疆、内蒙古等地建设 4 个煤制气项目。有专家表示, 新疆“十二五”期间有望成为中国重要的煤制天然气生产和外输基地。