

甲磺酸伊马替尼合成路线图解

Graphical Synthetic Routes of Imatinib Mesylate

付利强¹, 王 鹏², 程卯生¹, 赵冬梅^{1*}

(1. 沈阳药科大学制药工程学院; 2. 沈阳华泰药物研究有限公司, 辽宁沈阳 110016)

FU Li-qiang¹, WANG Peng², CHENG Mao-sheng¹, ZHAO Dong-mei^{1*}

(1. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University;

2. Shenyang Pharmtech Pharmaceutical R&D Ltd., Shenyang 110016)

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1001-8255 (2008) 10-0786-03

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, **1**), 化学名为4-[(4-甲基-1-哌嗪基) 甲基]-*N*-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基]氨基]苯基]苯甲酰胺甲磺酸盐, 是瑞士Novartis公司研发的Bcr-Abl酪氨酸激酶受体抑制剂, 2001年首次在美国上市, 商品名Gleevec。本品可通过竞争结合ATP位点, 特异性阻止酪氨酸激酶受体自身磷酸化, 影响细胞信号转导, 抑制细胞增殖^[1], 临床用于治疗慢性髓样白血病(chronic myeloid leukemia, CML)和胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。本文对**1**的合成路线综述如下(图1)。

A法: 2-氨基-4-硝基甲苯(**2**)经与硝酸成盐、与单氰胺成脒得到2-甲基-5-硝基苯基硝酸脒(**3**)^[2-9], **3**与3-二甲胺基-1-(3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(**5**)在碱性条件下环合得到*N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(3-吡啶基)嘧啶-2-胺(**6**)^[2-9]。**5**可由3-乙酰基吡啶(**4**)与甲酸乙酯、二甲胺缩合得到, 或由**4**直接与*N,N*-二甲基甲酰胺二乙基缩醛反应得到^[2-6,10-13]。**6**经钨/炭、氯化锡或肼/Raney Ni还原得到4-甲基-*N*³-[4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基]-1,3-苯二胺

(**7**)^[5,7-9,13-15]。**7**可以直接与4-(4-甲基哌嗪甲基)苯甲酰氯在吡啶中酰化后与甲磺酸成盐得到**1**^[9,10,16], 也可以先与4-氯甲基苯甲酰氯酰化得到4-氯甲基-*N*-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]苯甲酰胺(**8**)^[4-8,13-15], **8**再与*N*-甲基哌嗪回流缩合、与甲磺酸成盐得到**1**^[4-6]。

B法: 对甲基苯甲酸甲酯(**9**)经NBS溴代、接甲基哌嗪得到4-(4-甲基哌嗪甲基)苯甲酸甲酯(**10**)^[6,9,17]。**10**与2-硝基-4-氨基甲苯(**14**)在三乙基铝催化下在甲苯中反应得到*N*-(4-甲基-3-硝基苯基)-4-[(4-甲基哌嗪) 甲基]苯甲酰胺(**11**)^[17,18]; **11**也可由**14**与氯甲基苯甲酰氯酰化后接甲基哌嗪得到^[12]。**11**经还原得*N*-(3-氨基-4-甲基苯基)-4-[(4-甲基哌嗪) 甲基]苯甲酰胺(**12**)^[14,17-19], **12**与单氰胺成脒制得*N*-(3-胍基-4-甲基苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)苯酰胺(**13**)^[14,17-19], **13**在正丁醇中于碱性条件下与**5**环合后再与甲磺酸成盐得到**1**^[14,17-19]。

C法: **10**与2-溴-4-氨基甲苯在三乙基铝催化甲苯中酰化的到*N*-(4-甲基-3-溴苯基)-4-[(4-甲基哌嗪) 甲基]苯甲酰胺(**15**)^[17,18]。另用**5**与硝酸脒环合得到4-(3-吡啶基)嘧啶-2-胺(**16**)^[11]。**15**和**16**以三(二亚苺基丙酮)二钯[Pd₂(dba)₃]为催化剂, 1,1'-联萘-2,2'-二苺磷(BINAP)为配体直接偶联, 再经成盐得到**1**^[9,10,16]; 或者**16**在碘化亚铜催化下与2-溴-4-硝基甲苯偶联得到中间体**6**^[11], 再按“**A法**”制得**1**。

D法: 2-氯-4(3-吡啶基)嘧啶(**18**)与2-氨基-4-硝基甲苯在正丁醇中回流得到**6**^[20], **6**经钨/炭、氯

收稿日期: 2008-06-17

作者简介: 付利强(1981), 男, 硕士研究生, 专业方向: 抗肿瘤药物。

Tel: 024-23986413

E-mail: liqiangfu1981@126.com

通讯联系人: 赵冬梅(1967), 女, 教授, 博士, 从事新药的研究与开发。

Tel: 024-23986413

E-mail: dongmeiz-67@163.com

化锡或肼/Raney Ni还原得到^[5,7-9,13-15], 再按“**A法**”制得**1**。**18**的制备有以下两种方法: (1) 尿素与**5**环合得到2-氧代-4-(3-吡啶基)嘧啶(**17**)^[20], 再经三氯氧磷氯化得到^[20]; (2) 3-溴吡啶(**19**) 在正丁基锂作用下与溴化锌反应得到中间体**20**^[20], 不经分离直接与2,4-二氯嘧啶在Ni(PPh₃)₄催化下偶联得到^[20]。

(文献检索至CA 2007年第**147**卷)

参考文献:

[1] Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase [J]. *Science*, 2000, **289** (5486): 1857-1859.

[2] Zimmermann J, Caravatti G, Mett H, et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: a new class of potent and selective inhibitors of protein kinase C (PKC) [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 1996, **329** (7): 371-376.

[3] Zimmermann J, Buchdunger E, Mett H, et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP)-derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1996, **6** (11): 1221-1226.

[4] Szakács Z, Béni S, Varga Z, et al. Acid-base profiling of imatinib (gleevec) and its fragments [J]. *J Med Chem*, 2005, **48** (1): 249-255.

[5] Kim DY, Kim JG, Cho DJ, et al. N-Phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives and process for the preparation thereof: WO, 20040099186 [P]. 2004-11-18. (CA 2004, **141**: 424204)

[6] Kompella A, Bhujanga Rao AKS, Venkaiah C, et al. Process for the preparation of the anti-cancer drug imatinib and its analogues: WO, 2004108699 [P]. 2004-12-16. (CA 2005, **142**: 56339)

[7] Kim DY, Kim JG, Cho DJ, et al. Preparation of N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives as anti-cancer agents and process for the preparation thereof: US, 2004248918 [P]. 2004-12-09. (CA 2005, **142**: 38275)

[8] 陈国庆. 苯氨基嘧啶衍生物及其用途: 中国, 1560050 [P]. 2005-01-05. (CA 2006, **144**: 370108)

[9] Zimmermann J. Preparation of 2-anilino-pyrimidines as antiatherosclerotics and neoplasm inhibitors: EP, 564409 [P]. 1993-10-06. (CA 1994, **120**: 107056)

[10] Kankan RN, Rao DR. A process of preparing Imatinib and Imatinib prepared thereby: GB, 2398565 [P]. 2008-08-25. (CA 2004, **141**: 207230)

[11] Liu YF, Wang CL, Bai YJ, et al. A facile total synthesis of imatinib base and its analogues [J]. *Org Process Res Dev*, 2008, **12** (3): 490-495.

[12] 陈 敖, 黄荷香, 宋帅娟. 甲磺酸伊马替尼的合成 [J]. *精细与专用化学品*, 2007, **15** (8): 23-25.

[13] Kil KE, Ding YS, Lin KS, et al. Synthesis and positron emission tomography studies of carbon-11-labeled imatinib (Gleevec) [J]. *Nucl Med Biol*, 2007, **34** (2): 153-163.

[14] Kompella AK, Adibnata KS, Bhujanga R, et al. Novel phenylamino-pyrimidine derivatives as inhibitor of BCR-ABL kinase: WO, 2006027795 [P]. 2006-3-16. (CA 2006, **144**: 312102)

[15] Buerger HM, Caravatti G, Zimmerman J, et al. N-Phenyl-2-pyrimidiamine derivative as tyrosine kinase inhibitors: WO, 2002022597 [P]. 2002-03-21. (CA 2002, **136**: 247605)

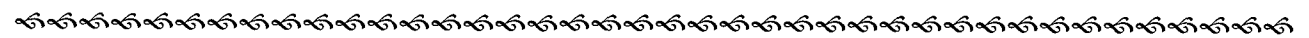
[16] Szczepek W, Luniewski W, Kaczmarek L, et al. A process for preparation of imatinib base: WO, 2006071130 [P]. 2006-07-06. (CA 2006, **145**: 103728)

[17] Zimmermann J. Pyrimidine derivatives and processes for the preparation thereof: US, 5521184 [P]. 1996-05-28. (CA 1996, **125**: 114681)

[18] Loiseleur D, Kaufmann D, Abel S, et al. N-Phenyl-2-pyrimidine-derivatives: WO, 2003066613 [P]. 2003-08-14. (CA 2003, **139**: 180080)

[19] Leonetti F, Capaldi C, Carotti A. Microwave-assisted solid phase synthesis of imatinib, a blockbuster anticancer drug [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48** (9): 3455-3458.

[20] Huang A, Xing L, Zelikovitch L, et al. Novel process of preparing imatinib: US, 2006149061 [P]. 2006-07-06. (CA 2006, **145**: 124614)



S39-69 苄基化和烯丙基化一锅合成相应的高同系胺和烯丙胺
Fan R等[J *Org Chem*, 2007, **72**: 3149]

R¹CHO (1mmol) 和R²NH₂ (2mmol) 在无水THF中于N₂下室温搅拌反应30min, 再加入R³Br (3mmol) 及锌粉 (3mmol), 继续在

室温搅拌反应12~24 h, 得相应的胺或烯胺。R¹, R²=芳基、烷基, R³=PhCH₂、CH₂=CHCH₂。共30例, 收率60%~93%。

[沈蓓苓摘]

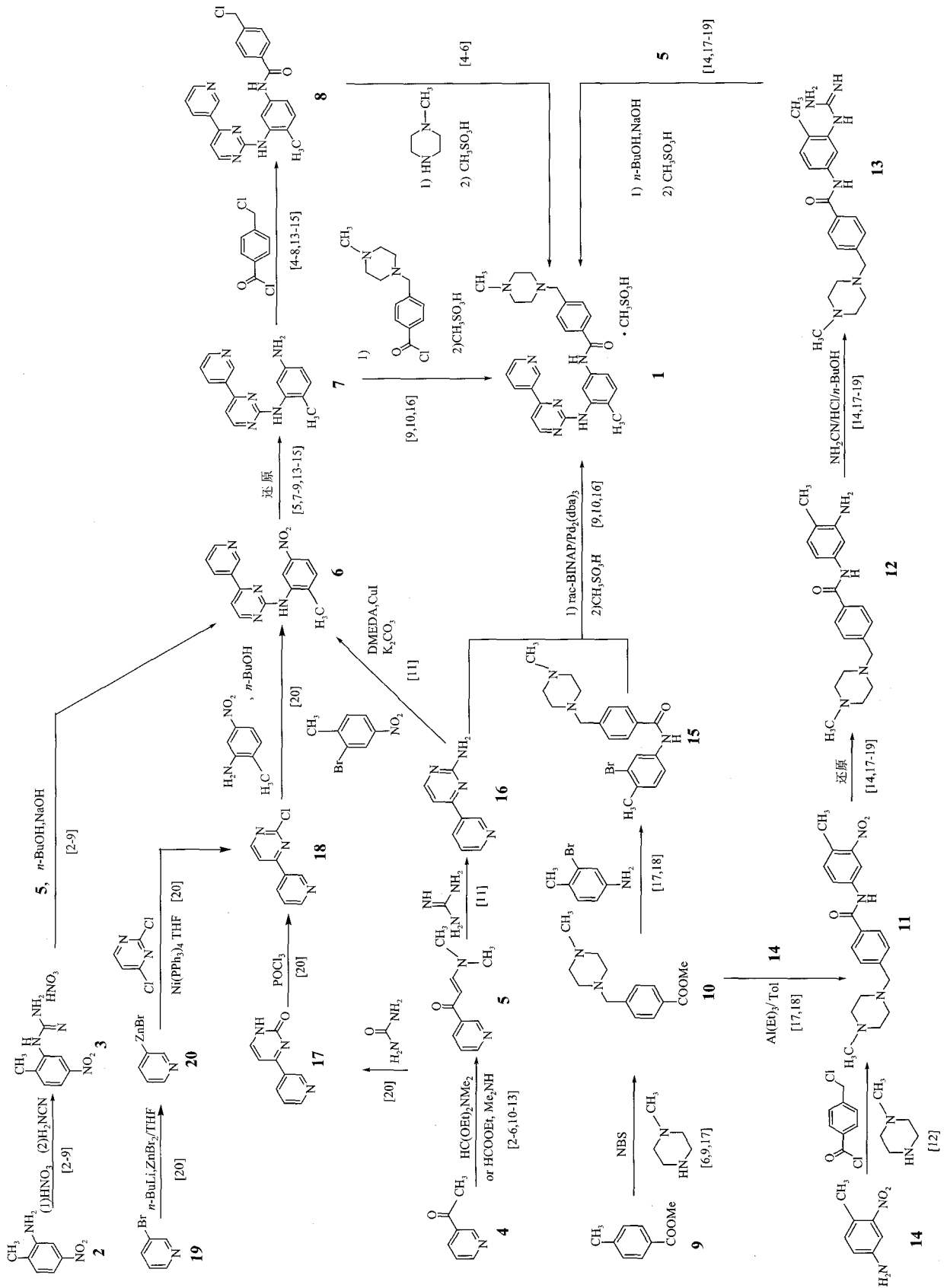


图 1 1 的合成路线图解