



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105924390 B

(45)授权公告日 2018.07.10

(21)申请号 201610332374.2

(22)申请日 2016.05.19

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105924390 A

(43)申请公布日 2016.09.07

(73)专利权人 广州南新制药有限公司

地址 510370 广东省广州市荔湾区芳村大道东25号

专利权人 广州南鑫药业有限公司

(72)发明人 林寨伟 胡盼 张世喜

(51)Int.Cl.

C07D 213/81(2006.01)

审查员 陈晓美

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

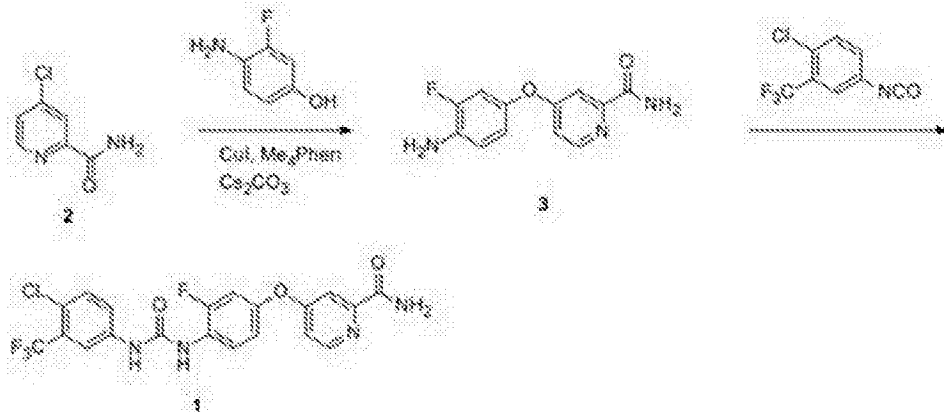
一种美他非尼的合成方法

(57)摘要

本发明涉及抗癌活性化合物美他非尼的合成方法。美他非尼,化学名为4-[4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲]-3-氟苯氧基]吡啶-2-甲酰胺(化合物1)。我们以原料4-氯吡啶-2-甲酰胺(商业可得)为原料,经过金属催化偶联反应、异氰酸酯加成反应2个合成步骤制备美他非尼。相比现有文献报道的方法,本发明描述的方法有效、实用,并且可以放大到规模化生产,产物总产率有明显提高。

1. 一种美他非尼的合成方法,其特征在于包括如下步骤:

步骤1,通过Buchwald催化偶联法合成化合物3:以化合物2和3-氟-4-氨基苯酚为原料,以甲苯或DMF为反应溶剂,在CuI、Cs₂CO₃、有机配位体3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉的作用下,在70 °C - 120 °C反应生成化合物3;化合物结构式见下面方程式,其中Me₄Phen为3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉;



步骤2,化合物3和4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在DMF或二氯甲烷中,在三乙胺或N,N-二异丙基乙基胺催化下,在室温反应下得到粗产品,经过精制处理后制得化合物1。

2. 按权利要求1所述的合成方法,步骤1所述反应溶剂为甲苯。

3. 按权利要求1所述的合成方法,步骤1中CuI、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉、Cs₂CO₃摩尔比为5%:10%:150%。

4. 按权利要求1所述的合成方法,步骤1反应温度为80-85 °C。

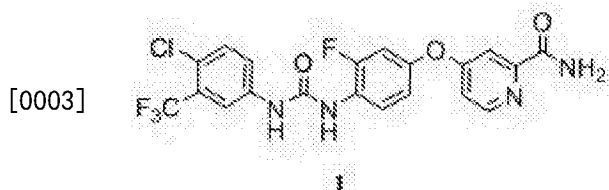
一种美他非尼的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成领域,具体涉及VEGFR、RAF靶向的抗癌活性物美他非尼的合成方法。

背景技术

[0002] 血管内皮生长因子(VEGF)是肿瘤血管生成过程中最重要的细胞生长因子之一,肿瘤血管对VEGF高度敏感,在很多肿瘤细胞中VEGF mRNA浓度显著地高于正常细胞,这些肿瘤包括肺癌。美他非尼,化学名称为4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲]-3-氟苯氧基}吡啶-2-甲酰胺,结构如下式(化合物1)所示,是一种有效的VEGF及RAF激酶抑制剂,因而是潜在有效的抗癌活性物(见CDE评审周报2015.7.19-2015.7.25)。同时,据日本Miyagi癌症研究中心报道,在临床前抗癌活性研究中,美他非尼具有与已上市抗癌药物瑞格菲尼(Regorafenib)类似的抗癌活性。国内临床前药物研究也证实了它在人肝肿瘤裸鼠移植实验中有明显抗肿瘤效果(专利申请CN102885814A)。



[0004] 国内湖南南新制药有限公司自主开发了美他非尼作为抗肺癌候选药物,目前已作为1类新药取得临床批件。因此,无论是今后的中试研究样品生产或者上市后的原料药生产,在技术上有进一步改进工艺、降低生产成本、增加工艺环境友善度的要求。

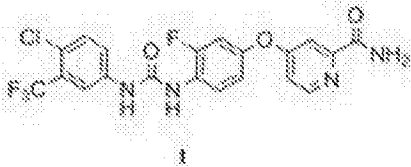
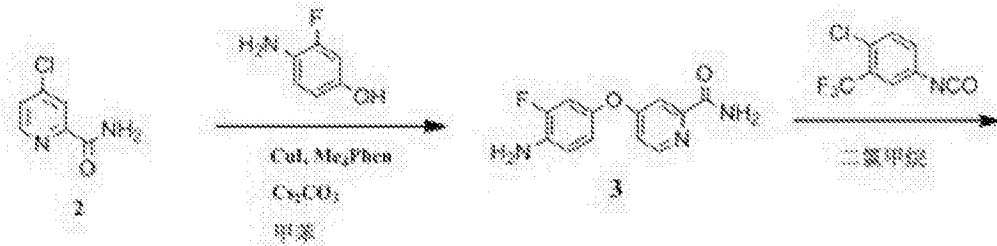
[0005] 在现有及文献描述的合成工艺方面,极少有美他非尼全合成报道。专利CN102885814A报道的方法,涉及4-氯吡啶-2-甲酰胺和3-氟-4-氨基苯酚在DMF中,在t-BuOK存在下,在165 °C反应,收率约45%。明显地,此反应条件苛刻,涉及到高温、强碱反应,尤其反应溶剂DMF在此条件下部分降解,难于回收套用,造成环保压力。同时,收率也偏低,不适合规模化生产时。国外专利US 20050245530,报道了4-氯吡啶-2-甲酰胺和3-氟-4-氨基苯酚在NMP(N-甲基吡啶酮)中、250 °C反应合成化合物3,收率50%,反应条件同样很苛刻,收率也不高。

[0006] 金属催化剂如含金属Cu、Pd化合物或者络合物具有有机合成“焊接器”之称,能有效促使药物合成反应中C-C、C-N、C-O键的形成,有的催化剂还能把有些有机溶剂反应转换为水溶剂相反应,成为绿色化学发展中的重要成员(见文献“铜催化水相Ullmann类型偶联反应研究进展”,有机化学,2013, 33, 760-770),在现代药物及中间体合成中具有广泛应用。我们发明中,在美他非尼合成步骤1中,对芳基卤代烷与酚的偶联反应,采用了Buchwald类型金属催化剂,结果有效提高了反应收率,而且催化剂本身成本也不高。在第2步反应中,由化合物3与4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯在乙酸乙酯中加热反应,经过硅胶柱纯化得到产物,收率月18%,明显偏低,不适合工业化生产。我们采用的方法,改用在二氯甲烷溶剂,加Hunig碱催化,室温反应,延长反应时间,使收率提高到60%。2步反应总收率相比

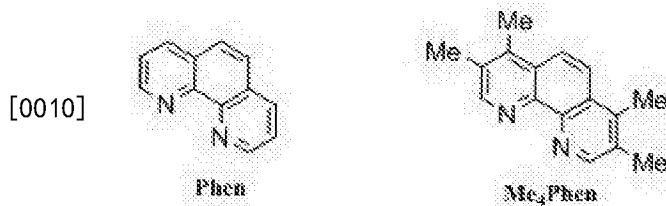
CN102885814A (2步总收率8%)，提高到40%，有利于环保。

发明内容

[0007] 有鉴于上面描述的情况，本发明的目的是克服现有美他非尼合成方法中存在的问题，提供一种反应更有效、成本更低廉、更环保的美他非尼合成方法。为了实现这个目的，我们以4-氯吡啶-2-甲酰胺(化合物2, 商业可得)为原料, 经过金属催化反应制得美他非尼。工艺步骤中CuI、Cs₂CO₃、Phen或Me₄Phen (结构见下式) 均为商业可得原料。我们采用的合成路线如下式:



[0009] 其中, 有机配位体Phen、Me₄Phen有如下化学结构式:



[0011] 具体步骤如下:

[0012] 以原料4-氯吡啶-2-甲酰胺(商业可得)为原料, 经过下列工艺步骤制得4-((3-(4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲]-3-氟苯氧基)吡啶-2-甲酰胺(美他非尼, 化合物1):

[0013] 步骤1: 在干燥的反应瓶中, 放入CuI、Cs₂CO₃、有机配位体Me₄Phen、化合物2、甲苯。混合物在氩气气氛下, 加热下反应生成目标产物。产物粗品在乙酸乙酯中重结晶得到纯度合格的中间体。

[0014] 步骤2: 在反应瓶中放入4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯、DMF。向反应瓶滴加2-氨基甲酰基-4-((3-氟-4-氨基)苯氧基)吡啶的二氯甲烷溶液。反应液在室温搅拌反应。反应完成后蒸去溶剂。残留在乙酸乙酯重结晶得化合物1成品。

[0015] 在本发明优选的实施方案中, 步骤1所述的溶剂为甲苯、DMF。优选甲苯。所用的催化剂为摩尔配比为5%-10%CuI, 5-10%配体Phen、Me₄Phen, 优选5%CuI、10%Me₄Phen。反应温度为70-120 °C, 优选80-85 °C。步骤2反应溶剂为二氯甲烷、DMF、二氯甲烷和DMF混合溶剂, 优选二氯甲烷-DMF混合溶剂, 反应催化剂为三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺, 优选N,N-二异丙基乙基胺, 反应温度优选25-30 °C。

[0016] 与现有技术相比, 本发明的有益技术效果体现在:

[0017] 化合物1合成经过金属催化反应步骤,条件温和,收率有明显提高,提高了收率,减少了溶剂使用量,使工艺过程更加“绿色”环保。而且,这些优化改进,使得从化合物I到成品总收率达40%左右,相比专利CN103058922 B描述的方法,从化合物2到美他非尼合成总收率只有8%左右,收率有明显提高。

具体实施方式

[0018] 实施例 1 2-氨基甲酰基-4-((3-氟-4-氨基)苯氧基)吡啶(化合物4)的合成

[0019] 在干燥的反应瓶中,放入CuI (9.5g, 49.9mmol)、Cs₂CO₃ (490.0g, 1504.0mmol)、Me₄Phen (24.0g, 101.6mmol)、化合物2 (247.2 g, 1000mmol)、甲苯 (500mL)。混合物在氩气气氛下,在80 - 85 °C油浴下反应24h。冷却至室温,加入乙酸乙酯(1500mL),反应液经过一段硅胶柱过滤,并用乙酸乙酯500mL洗涤滤饼,合并滤液,减压蒸去滤液溶剂。浓缩残留物在适量乙酸乙酯-石油醚中结晶得到白色固体173.1 g。收率70%。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.21 (s, 2 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.85 (t, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.68 (br s, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 8.45 (d, 1 H); MS (ESI) m/z: 248.1 (M + H⁺)。

[0020] 实施例2 4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲]-3-氟苯氧基}吡啶-2-甲酰胺(化合物1)的合成

[0021] 在反应瓶中放入4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯(26.6g, 120mmol)、DMF (50mL)、N,N-二异丙基乙基胺(2.6g, 20mmol)。向反应瓶缓慢滴加2-氨基甲酰基-4-((3-氟-4-氨基)苯氧基)吡啶(24.7g, 100mmol)的二氯甲烷(350mL)溶液。反应液在室温搅拌24h至反应完全。蒸去溶剂。残留在乙酸乙酯重结晶得28.1 g白色固体(化合物1),收率60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.18 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.18 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 469.1 (M+H)⁺。