

帕唑帕尼盐酸盐的合成

祁浩飞¹, 王兵^{1*}, 刘冰妮², 刘默², 刘登科² (1.天津工业大学, 天津 300160; 2.天津药物研究院天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193)

摘要: 目的 合成帕唑帕尼盐酸盐并改进合成工艺。方法 以 3-甲基-6-硝基-1H-吡唑为起始原料, 经 *N*-甲基化、还原、亲核取代、成盐等反应制得帕唑帕尼盐酸盐。结果 所得产物经核磁共振氢谱、质谱、红外等确证其结构。结论 该工艺原料易得, 方法简便, 适合工业化生产。

关键词: 帕唑帕尼盐酸盐; 抗肿瘤药; 合成

中图分类号: TQ460.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)01-0058-03

Synthesis of Pazopanib Hydrochloride

QI Hao-fei¹, WANG Bing^{1*}, LIU Bing-ni², LIU Mo², LIU Deng-ke² (1. Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300160, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis pazopanib hydrochloride and optimize the process. **METHODS** Pazopanib hydrochloride was synthesized from 3-methyl-6-nitro-1H-indazole via *N*-methylation, reduction, nucleophilic substitution and salification. **RESULTS** Chemical structure of pazopanib hydrochloride was confirmed by ¹H-NMR, MS and IR. **CONCLUSION** The method is suitable for industry.

KEY WORDS: pazopanib hydrochloride; antitumor agent; synthesis

帕唑帕尼盐酸盐(pazopanib hydrochloride, **1**), 化学名为 5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡唑-6-基)(甲基)氨基]嘧啶-2-基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺盐酸盐, 是由英国葛兰素史克公司研发的新型酪氨酸激酶抑制剂, 2009 年 10 月获 FDA 批准在美国上市, 商品名为 Votrient, 临床主要用于治疗晚期肾细胞癌^[1-2]。

本研究参考相关文献[3-6], 以 3-甲基-6-硝基-1H-吡唑(**2**)为原料, 经 Me₂SO₄ *N*-甲基化制得 2,3-二甲基-6-硝基-2H-吡唑(**3**)。3 经 Pd/C、甲酸铵催化还原得到 2,3-二甲基-6-氨基-2H-吡唑(**4**)。4 与 2,4-二氯嘧啶发生亲核取代反应生成 *N*-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-6-胺(**5**)。5 再经碘甲烷、碳酸铯甲基化制得 *N*-(2-氯嘧啶-4-基)-*N*,2,3-三甲基-2H-吡唑-6-胺(**6**)。以无水乙醇作溶剂, 6、5-氨基-2-甲基苯磺酰胺和浓盐酸采用“一锅法”制得 **1**, 见图 1, 并进行了工艺改进。制备 **3** 时, 本试验以 Me₂SO₄ 为甲基化试剂, 代替价格较昂贵的三甲基氧鎓四氟硼酸 [Me₃O(BF₄)] 和原甲酸三甲酯

[HC(OMe)₃]^[3-4], 在反应过程中避免了文献[4]所需的浓硫酸和惰性气体环境, 使后处理简化, 且反应时间由文献[4]的 72 h 缩短为 12 h。制备 **4** 时, 文献[3]用氯化亚锡和浓盐酸还原 **3**, 试验中发现该方法后处理时乳化严重, 产率很低, 且产生大量废水对环境污染较大。文献[4-5]还采用 Pd/C、甲酸铵水溶液还原 **3**, 但实际操作中发现没有反应发生。本试验采用 Pd/C、甲酸铵还原, 是直接将甲酸铵加入到无水乙醇溶剂中, 并且把反应温度由文献[4]的 25 °C 提高到 55 °C, 反应时间则由文献[4]的 6 h 缩短为 1.5 h, 收率与文献[4]相当。制备 **5** 时, 文献[4]采用了乙醇-四氢呋喃(4:1)混合溶剂, 本试验以无水乙醇作溶剂, 简化了实验操作, 且收率略高于文献。制备 **1** 时, 文献[4]以异丙醇作溶剂, 加热回流过夜, 后处理需用大量乙醚稀释。本试验采用无水乙醇作溶剂, 加热回流 3 h, 冷却后直接过滤即可制得白色固体 **1**, 且收率提高。改进后的工艺反应条件温和, 反应时间缩短, 操作简便, 总收率约为

基金项目: 天津市自然科学基金重点项目(10JCZDJC21900)

作者简介: 祁浩飞, 男, 硕士生 Tel: (022)23006856
Tel: (022)24528182 E-mail: bingwang666@yahoo.com.cn

E-mail: haoifeiqi@163.com

*通信作者: 王兵, 男, 博士, 教授, 硕导

45%(以 2 计), 适于放大生产。

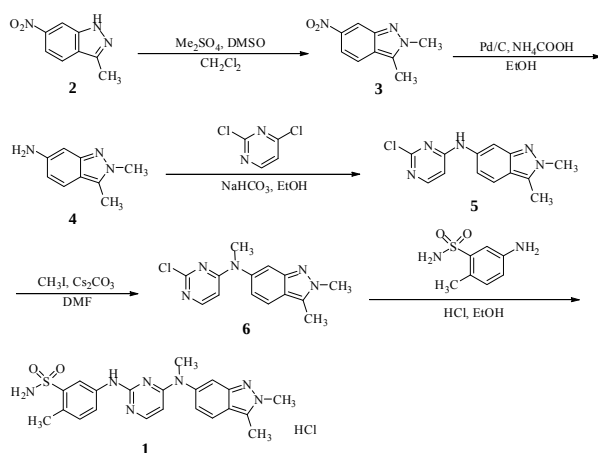


图 1 帕唑帕尼盐酸盐的合成路线

Fig 1 The synthesis of pazopanib hydrochloride

1 仪器及试剂

YRT-3 熔点仪(天津大学精密仪器厂); LabAlliance Series1500 高效液相色谱仪(美国 SSI 公司); ZF-20D 暗箱式紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂); Bruker AV400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); MAGNA-560 型傅立叶变换红外光谱仪(美国 Nicole 公司); ZAB-HS 高分辨有机核磁质谱仪(英国 VG 公司); 所用试剂均为分析纯试剂。

2 合成方法

2.1 2,3-二甲基-6-硝基-2H-咪唑(3)的制备

室温条件下, 将 2(南京三面体化工科技有限公司, 纯度>98%, 10 g, 0.056 mol)加至 500 mL 烧瓶中, 依次加入 CH_2Cl_2 (180 mL)和 DMSO (10 mL) 搅拌至溶液澄清。然后缓慢滴加 Me_2SO_4 (8 mL, 10.6 g, 0.084 mol), 滴毕, 搅拌下加热回流 12 h, TLC 检测反应完全后冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (40 mL $\times$ 2) 洗涤, 分液, 水层用 CH_2Cl_2 (40 mL) 提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压蒸馏, 当剩余少量溶剂时停止蒸馏, 冷却。过滤, 滤饼用石油醚 (60 mL) 洗涤, 减压干燥, 得淡黄色结晶状固体 3 (8.3 g, 78%) (文献[4]: 70%), mp 187~187.6 °C。纯度 99.7% (HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.67(s, 3H), 4.14(s, 3H), 7.73(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.51(s, 1H)。

2.2 2,3-二甲基-6-氨基-2H-咪唑(4)的制备

将 3 (7.5 g, 0.04 mol) 和无水乙醇 (150 mL) 加至

250 mL 三颈瓶中, 搅拌下加入甲酸铵 (7 g, 0.127 mol) 和 5% Pd/C (1 g)。55 °C 搅拌 1.5 h, TLC 显示反应完全后冷却至室温。过滤, 滤液减压蒸干无水乙醇, 向所得固体中加乙酸乙酯 (70 mL), 搅拌 0.5 h, 过滤, 滤液减压蒸去乙酸乙酯, 干燥, 得淡黄色固体 4 (6 g, 95%) (文献[4]: 96.7%), mp 149~150 °C。纯度 99.5% (HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.44(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.93(br s, 2H), 6.37(s, 1H), 6.43(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23(d, $J=8.8$ Hz, 1H)。

2.3 *N*-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二甲基-2H-咪唑-6-胺(5)的制备

4 (5 g, 0.031 mol) 和 2,4-二氯嘧啶 (6 g, 0.04 mol) 溶于无水乙醇 (150 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (8 g, 0.095 mol)。搅拌下加热回流 6 h, TLC 显示反应完全后, 过滤。减压蒸干无水乙醇, 所得固体用少量二氯甲烷淋洗, 减压干燥滤饼, 得白色固体 5 (7.6 g, 89.5%) (文献[4]: 89%), mp 211.5~212 °C。纯度 98% (HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.56(s, 3H), 4.0(s, 3H), 6.76(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.97(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.13(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.96(s, 1H)。

2.4 *N*-(2-氯嘧啶-4-基)-*N*,2,3-三甲基-2H-咪唑-6-胺(6)的制备

将 5 (6.5 g, 0.024 mol) 和 DMF (30 mL) 加至 100 mL 单口烧瓶中, 搅拌溶清后, 干燥环境下, 依次加入碳酸铯 (10 g, 0.031 mol) 和碘甲烷 (2.5 mL, 5.7 g, 0.04 mol), 室温搅拌 5 h。TLC 检测反应完全后, 反应液倾入冰水中 (300 mL), 过滤, 滤饼用水洗 (50 mL $\times$ 2), 干燥, 得黄色固体 6 (5.9 g, 86%) (文献[4]: 83%), mp 172~173 °C。纯度 99.2% (HPLC 归一化法)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.62(s, 3H), 3.41(s, 3H), 4.05(s, 3H), 6.23(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.87(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.80(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.93(d, $J=6.4$ Hz, 1H)。

2.5 帕唑帕尼盐酸盐(1)的制备

依次将 6 (5 g, 0.017 mol)、5-氨基-2-甲基苯磺酰胺 (3.2 g, 0.017 mol) 和无水乙醇 (80 mL) 加至 250 mL 烧瓶中, 室温滴加浓盐酸 (2.5 mL)。滴毕, 搅拌下加热回流 3 h, TLC 显示反应完全后, 冷却至室温。过滤, 减压干燥滤饼, 得白色固体 1 (6.4 g, 79%) (文献[4]: 72%), mp 259~259.5 °C。纯度 99.2% (HPLC 归一化法)。(下转第 66 页)

(上接第 59 页) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2.49(s, 3H), 2.64(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.08(s, 3H), 5.86(br s, 1H), 6.94(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.40(br s, 3H), 7.60(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.86(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.42(br s, 1H), 11.05(br s, 1H)。ESI-MS(m/z): 438[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。IR(KBr)(cm^{-1}): 3 336.6, 3 264.1, 3 095.4, 2 942.9, 1 580.5, 1 522.4。

3 结果与讨论

3.1 化合物 3 的制备

由于原料 2 在常规溶剂(CH_2Cl_2 、无水乙醇、乙酸乙酯等)中的溶解性不好, 实验中加入少量的强溶解性溶剂 DMSO 使 2 完全溶解以促进反应。由于 DMSO 具有高沸点和与水混溶的性质, 而反应生成的化合物 3 会部分溶在 DMSO 中很难处理出来, 严重降低 3 的收率, 所以在该步反应中 DMSO 的用量需严格控制, 具体用量以刚能完全溶解 2 最佳。经过摸索, 最终确定的投料比为化合物 2(g): DMSO(mL): 二氯甲烷(mL)=1:1:18, 所得 3 的产率为 78%。

3.2 化合物 4 的制备

还原剂甲酸铵在反应过程中易升华, 投料时需过量, 最终确定的化合物 3 和甲酸铵的投料摩尔比为 3:1。另外, 在反应结束后, 部分甲酸铵会溶在乙醇溶剂中, 经过过滤, 蒸干乙醇后, 所得固体是化合物 4 和甲酸铵的混合物, 由于 4 在水中具有一定的溶解性, 所以不能直接用蒸馏水溶解混合物以除掉甲酸铵, 这样会导致 4 产率很低。笔者选择的

方法是用乙酸乙酯把 4 从混合物中提取出来, 过滤, 蒸干乙酸乙酯得 4, 产率为 95%。

3.3 化合物 1 的制备

化合物 1 是由“一锅法”制得。5-氨基-2-甲基苯磺酰胺具有两个 $-\text{NH}_2$, 其中由于 $-\text{SO}_2^-$ 具有强吸电子作用, 使得 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 上的 $-\text{NH}_2$ 成了强缺电子基团, 不能和化合物 6 发生亲核取代反应, 所以只有苯环上的 $-\text{NH}_2$ 与化合物 6 上的氯离子发生取代反应, 再与盐酸成盐, 生成目标产物 1。

综上所述, 以 3-甲基-6-硝基-1H-吡啶为起始原料, 经 5 步反应最终制得帕唑帕尼盐酸盐(1), 笔者对各步反应的试验条件进行了优化, 使各步产物收率较高且易于纯化精制, 终产品纯度可达 99.2%。

REFERENCES

- [1] HARRIS P A, BOLOOR A, CHEUNG M, et al. Discovery of 5-[[4-[2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide(pazopanib), a nobel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(7): 4632-4640.
- [2] TANY Z M. Introduction to the U.S. FDA's new drug approvals in 2009 [J]. *J Int Pharm Res*(国际药学研究杂志), 2010, 37(1): 8-15.
- [3] SORBERA L A, BOLÓS J, SERRADELL N. Pazopanib hydrochloride [J]. *Drugs of the Future*, 2006, 31(7): 585-589.
- [4] PANDITE A N, WHITEHEAD B F, SUTTLE A B, et al. Cancer treatment method: WO, 2007064753 [P]. 2007-06-07.
- [5] BOLOOR A, CHEUNG M. Chemical process: WO, 03106416 [P]. 2003-12-24.
- [6] BOLOOR A, CHEUNG M, DAVIS R, et al. Pyrimidineamines as angiogenesis modulators: WO, 02059110 [P]. 2002-08-01.

收稿日期: 2010-07-19