

## 培美曲塞的合成

戴厚玲<sup>1</sup>, 陈玉彬<sup>2</sup> (1. 中国药科大学高等职业技术学院, 江苏 镇江 212003; 2. 沈阳药科大学制药工程学院, 沈阳 110016)

**摘要:**目的 研究培美曲塞的合成方法。方法 以对碘苯甲酸为起始原料,经氯化、酯化、缩合、环合、水解、成盐等十步反应合成培美曲塞。结果 合成的目标化合物,其结构经核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱及元素分析确证。结论 改进后的合成路线与文献报道的合成路线相比,反应步骤简化,收率进一步提高。

**关键词:**培美曲塞;抗肿瘤药物;合成

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)06-0459-03

### Synthesis of pemetrexed

DAI Hou-ling<sup>1</sup>, CHEN Yu-bin<sup>2</sup> (1. Senior Vocational School, China Pharmaceutical University, Zhenjiang 212003, China; 2. School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the synthesis of pemetrexed. **METHODS** Pemetrexed was synthesized starting from p-iodobenzoic acid via ten steps, including chlorination, esterification, condensation, cyclization, hydrolysis and saponification. **RESULTS** The structure of the target compound was confirmed by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS and elemental analysis. **CONCLUSION** Compared with the literature process, the new process is more convenient and the yield is higher.

**KEY WORDS:** pemetrexed; antineoplastic agents; synthesis

培美曲塞(商品名: Alimta)是由礼来公司研发的一种作用于叶酸代谢过程中多种靶点的抗肿瘤新药。临床前研究及临床研究证实该药对多种实体瘤有明确的抗恶性肿瘤活性,包括肺癌、乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌等<sup>[1]</sup>,2004年2月获FDA批准与顺铂联合用药治疗恶性胸膜间皮瘤。2004年8月19日,该药在美国获准其用于第2个适应证,美国FDA以快速审批途径批准培美曲塞用于治疗复治的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。培美曲塞的合成路线已见文献报道的有六条<sup>[2-6]</sup>,但其中仅有一条没有相关的中国专利<sup>[5]</sup>,考虑到知识产权的问题,并综合比较了这些合成路线,我们尝试使用该非专利合成路线得到了目标化合物培美曲塞,并在实验过程中对该路线的工艺进行了改进,进一步提高了收率,使该路线更有可能进行工业化生产。

合成路线见图1。

#### 1 仪器设备

硅胶 GF254(10~40目);BRUKER AC-P200型核磁共振仪;元素分析由 Yansco MT-3CHN元素分析仪测定;熔点用 Yanaco-241型熔点仪测得,温度计读数未经校正;MS-7070型质谱仪。

#### 2 方法

##### 2.1 化合物(2)的制备

向250mL茄形瓶中加入对碘苯甲酸30g(0.12mol)、新

蒸氯化亚砷163g(100mL,1.37mol),加热回流至不再有氯化氢和二氧化硫放出(3~4h)。停止加热,常压蒸出过量的氯化亚砷,残留物减压蒸馏收集163~164℃/32mmHg馏分,得类白色固体25g,收率78.2%。mp:69~71℃(文献<sup>[7]</sup>mp:71.2℃)。

##### 2.2 化合物(3)的制备

向50mL茄形瓶中加入化合物(2)10g(37.5mmol),无水乙醇12.7mL(10g,220mmol),升温至130~135℃保温反应至不再有氯化氢产生。停止加热,静置冷却至室温,将反应液倾入100g碎冰水中,以浓氨水调节pH=9,充分搅拌后,乙酸乙酯萃取,合并萃取层,水洗,无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,活性炭脱色,浓缩,真空干燥,得淡红色液体10g,粗品收率96.6%。

##### 2.3 化合物(4)的制备

向250mL三口瓶中加入化合物(3)9.53g(36.22mmol),丙二醇3.00g(51.72mmol),三乙胺5.25g(7.2mL,51.8mmol),4A分子筛7g,醋酸钡25mg(0.11mmol,0.3%),干燥DMF100mL,在N<sub>2</sub>保护下迅速升温至85~90℃保温反应10h。停止加热,静置冷却至室温,加入200mL乙酸乙酯,滤除不溶物,滤饼以适量乙醚洗涤,合并有机相,水洗,饱和氯化钠水溶液洗,无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂,减压蒸除有机溶剂,残留物以硅胶柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=6:

作者简介:戴厚玲(1977-),硕士。电话:0511-4448731;E-mail: daihoulin@21.cn.com

1) 得淡黄色油状物 4g 收率: 56.2%。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (t 3H, J = 6.88 Hz), 2.79 (t 2H, J = 7.06 Hz/7.26 Hz), 2.96 (t 2H, J = 7.06 Hz/7.26 Hz), 4.34 (q 2H, 6.88 Hz), 7.24 (dd 2H), 7.95 (dd 2H), 9.79 (s 1H)。

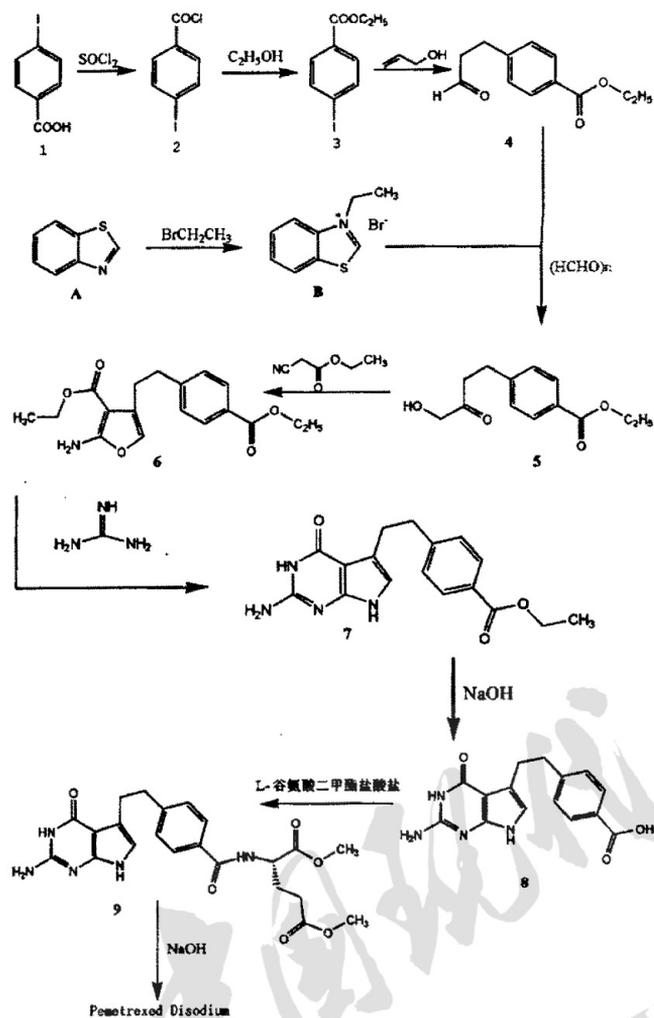


图 1 培美曲塞的合成路线图

Fig 1 Synthetic route of Pemtrexed

## 2.4 化合物 (B) 的制备<sup>[18]</sup>

向 100mL 三口瓶中加入苯并噻唑 24.9g (184mmol), 溴乙烷 21.8g (200mmol), 在氮气氛围中加热至 70~80℃ 搅拌反应 8h。停止加热, 静置冷却, 抽滤, 滤饼迅速转入 100mL 锥形瓶中, 以乙醇与乙醚 (1:1) 的混合溶剂进行重结晶, 抽滤, 真空干燥, 得无色针状晶体 14.3g 收率 30.1%。mp 210~213℃ (文献<sup>[17]</sup> mp 212~213℃)。

## 2.5 化合物 (5) 的制备

向 250mL 三口瓶中加入化合物 (4) 11g (50mmol), 无水乙醇 100mL, 化合物 (B) 2.3g (9mmol), 多聚甲醛 1.5g (50mmol), 氮气氛围下加热至 70℃ 保温反应 16h, 停止加热, 静置冷却, 减压蒸除乙醇, 残留物以石油醚-乙酸乙酯 (2:1) 混合溶剂进行诱导结晶法重结晶, 得类白色固体 6.3g 收率: 53%。mp 51~52℃ (文献<sup>[15]</sup> mp 50~53℃)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t 3H, J = 7.2 Hz), 2.75 (t 2H, J = 7.5 Hz), 3.03 (t 3H, J = 7.5 Hz), 3.05 (s 1H), 4.20 (s 2H), 4.35 (q

2H, J = 7.2 Hz), 7.24 (d 2H, J = 8.2 Hz), 7.95 (d 2H, J = 8.2 Hz)。

## 2.6 化合物 (7) 的制备

向 250mL 三口瓶中加入无水乙醇 100mL, 化合物 (5) 2.36g (10mmol), 氰乙酸乙酯 1.13g (10mmol), 三乙胺 1.01g (10mmol), 氮气氛围下室温搅拌 10h, 减压浓缩至体积不再减少。向残留物中加入 0.59g (10mmol) 游离胍的 100mL 无水乙醇溶液, 在氮气氛围中加热回流反应 15h, 减压蒸除有机溶剂, 残留物硅胶柱色谱 (二氯甲烷/乙醇 = 40/1) 分离, 得类白色固体 1.38g 收率 42%。mp > 250℃ (文献<sup>[15]</sup> mp > 250℃)。<sup>13</sup>C-NMR (DM SO-d<sub>6</sub>) δ 14.0, 27.4, 35.8, 51.5, 98.3, 113.0, 117.1, 126.6, 128.2, 128.7, 147.9, 150.9, 151.8, 158.9, 165.8。

## 2.7 化合物 (8) 的制备

向 250mL 三口瓶中加入化合物 (7) 3.26g (10mmol), 2N NaOH 水溶液 80mL 加热至 40℃ 搅拌反应 1.5h, 静置冷却, 加入 110mL 乙醇, 以 5N 盐酸调 pH = 5, 抽滤, 滤饼以少量乙醇洗涤, 真空干燥, 得类白色固体 2.7g 收率 90%。mp 243~247℃; (文献<sup>[15]</sup> mp 244~247℃)。<sup>13</sup>C-NMR (DM SO-d<sub>6</sub>) δ 27.3, 35.7, 98.2, 113.0, 117.1, 127.6, 127.9, 128.7, 147.2, 150.2, 151.6, 158.7, 166.8。元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>): C: 60.40%; H: 4.73%; N: 18.78%。实测值: C: 60.59%; H: 4.77%; N: 18.64%。

## 2.8 化合物 (9) 的制备

向 100mL 圆底瓶中加入化合物 (8) 3.9g (12.0mmol), 干燥 DMF 30mL, 新蒸 N-甲基吗啉 4.0g (39.6mmol), 在氮气氛围中搅拌反应 15min, 冰水浴冷却反应液至 0~5℃, 加入二甲氧基三嗪 2.92g (16.6mmol), 于 5℃ 保温反应 1h。加入 L-谷氨酸二甲酯盐酸盐 4.0g (18.9mmol), 并逐渐升温至室温反应 1.5h。向反应液中加入 80mL 水、二氯甲烷 40mL, 室温搅拌 15min, 分出有机层, 水层以二氯甲烷萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥。滤除干燥剂, 浓缩至残留物的体积不再减少, 向反应瓶中加入 25mL 甲醇、100mL 水, 浓氨水调 pH = 9, 抽滤, 水洗, 干燥, 得淡黄色固体 5.13g 收率: 83%。mp 154~157℃ (文献<sup>[15]</sup> mp 153~156℃)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.03 (m, 2H), 2.42 (t 2H, J = 7.4 Hz), 2.89 (m, 4H), 3.53 (s 3H), 3.59 (s 3H), 4.41 (m, 1H), 6.00 (s 2H), 6.29 (d 1H, J = 1.7 Hz), 7.27 (d 2H, J = 8.2 Hz), 7.76 (d 2H, J = 8.2 Hz), 8.82 (d 1H, J = 7.4 Hz), 10.15 (s 1H), 10.60 (s 1H)。

## 2.9 培美曲塞二钠盐的制备

向 250mL 三口瓶中加入等体积比的四氢呋喃/冰混合溶剂 110mL, 1mol/L NaOH 水溶液 21mL, 化合物 (9) 4.72g (10.8mmol), 氮气氛围中室温搅拌反应 3h。减压蒸除大部分四氢呋喃, 滤除不溶物, 滤液以冰醋酸调 pH = 7, 静置析晶。抽滤, 干燥得淡绿色固体 3.8g mp 248~251℃。将所得固体溶于 15mL 2mol/L 氢氧化钠水溶液中, 用 2mol/L 稀盐酸调 pH 至 7.5~8.5。将溶液加热至 70℃, 并加入 100mL 无水乙醇, 静置冷却, 抽滤, 适量乙醇洗涤, 在 50℃ 真空干燥箱

中干燥,得白色固体 3.57g,收率:77.6%。mp > 250°C (文献<sup>[5]</sup> mp > 250°C)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ: 1.71-2.05(m, 4H), 2.83(m, 2H), 2.88(m, 2H), 4.09(m, 1H), 6.30(s, 1H), 7.22(d, 2H, J = 7.8Hz), 7.67(d, 2H, J = 7.8Hz)。

### 3 结果与讨论

化合物 4 按文献<sup>[9]</sup>制备方法是使用对溴苯甲酸乙酯作为原料,但该方法要使用四丁基溴化铵这一较昂贵的试剂来促进反应的进行,且用量较大(1.1 倍量),实际收率不高。我们根据其反应机理<sup>[10]</sup>并参考类似的反应<sup>[11]</sup>,使用活性较强的对碘苯甲酸乙酯作为替代原料,在不使用四丁基溴化铵的条件下得到了化合物 4,收率稍高于文献<sup>[9]</sup>。

化合物 4 为脂肪醛,性质很不稳定,应在氮气氛围中避光冷藏,或制备后立即用于下一步反应。

化合物 5 按文献<sup>[12]</sup>方法制备,在后处理过程中要使用到柱色谱分离,我们使用诱导析晶法进行重结晶,在不影响收率的情况下得到了目标化合物,简化了操作过程,节约了生产成本。

化合物 7 按文献<sup>[5]</sup>的方法制备,要先柱色谱分离出中间体 6,再制备得到化合物 7,我们在实验过程中发现化合物 6 不稳定,因而使用一勺烩的方法直接获得化合物 7,避免了分离 6 的过程,简化了工艺,有利于产率的提高。

### 参考文献

- [1] CHEN Z Y, XU L G. A New Antineoplastic Drug-Pemetrexed [J]. Chin J New Drugs Clin Rem (中国新药与临床杂志), 2005, 24(2): 143.
- [2] GRAUL A, TRACY M. Pemetrexed Disodium [J]. Drugs future, 1998, 23(5): 498.
- [3] MIWA T, HITAKA T A. Novel Synthetic Approach to Pyrrolol[2,

3-d]pyrimidine Antifolates [J]. J Org Chem, 1993, 58(7): 1696.

- [4] BARNETT C J, WILSON T M. A Practical Synthesis of Multitargeted Antifolate LY231514 [J]. Organic Process Research & Development, 1999, 3: 184.
- [5] TAYLOR E C, PATEL H H. Process for the preparation of pyrrolol[2, 3-d]pyrimidines [J]. CA2084490.
- [6] KJELL D P, SLATTERY B J, BARNETT C J. Processes and Intermediates Useful to Make Antifolates: EP: 905128 [P]. CN: 98809553 [P].
- [7] CADOGAN J I G, LEY S V. Dictionary of Organic Compounds [M]. 6th ed. 4, 3920. 4, 3053
- [8] MATSUMOTO T, AKIMOTO H. Selective Formation of Triose from Formaldehyde Catalyzed by Thiazolium Salt [J]. J Am Chem Soc, 1984, 106, 4829.
- [9] WATSON S E. Novel Methodology for the Preparation of 5-Substituted Tetrahydro[2, 3-d]pyrimidines [J]. Synth Commun, 1998, 28(10): 1897.
- [10] JOHN B M, RICHARD F H. A Palladium-Catalyzed Arylation of Allylic Alcohols with Aryl Halides [J]. J Org Chem, 1976, 41(2): 265.
- [11] BARNETT C J, WILSON M. Synthesis of LY288601, A 5, 6-Dihydropyrrolol[2, 3-d]pyrimidine Based Antifolate Compound Related to LY231514 [J]. Heterocycles, 1993, 35(2): 925.
- [12] TAYLOR E C, PATEL H H, JUN J G. A One-Step Ring Transformation/Ring Annulation Approach to Pyrrolol[2, 3-d]pyrimidines. A New Synthesis of the Potent DHFR Inhibitor TNP-351 [J]. J Org Chem, 1995, 60: 6684.

收稿日期: 2005-10-25