

抗肿瘤药物 NSC-639829 的合成

苏信杰, 张恺, 周付刚, 邢松松, 杜玉民* (河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 合成抗肿瘤药物 NSC-639829。方法 以 4-氨基-2-甲基苯酚为起始原料, 经亲核取代、异氰酸酯化合成 4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯基异氰酸酯, 再与 2-二甲氨基苯甲酰胺缩合得目标化合物 NSC-639829。结果 目标化合物经质谱、核磁共振氢谱和元素分析确证其化学结构, 经 HPLC 分析纯度达 99.5%, 总收率达 40.2%。结论 此工艺路线原料易得, 产品收率高, 操作安全, 适用于工业化生产。

关键词: NSC-639829; 抗肿瘤药; 合成

中图分类号: R916.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)04-0323-03

Synthesis of Antitumor Agent NSC-639829

SU Xinjie, ZHANG Kai, ZHOU Fugang, XING Songsong, DU Yumin* (Institute of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize antitumor agent NSC-639829. **METHODS** NSC-639829 was prepared from 4-amino-2-methylphenol via nucleophilic substitution, isocyanation, and condensation. **RESULTS** The total yield of NSC-639829 was amount to 40.2% with the purity of 99.5% by HPLC, and its structure was confirmed by MS, ¹H-NMR, and elemental analysis. **CONCLUSION** The synthetic route for NSC-639829 was convenient for industrial manufacture.

KEY WORDS: NSC-639829; antitumor agent; synthesis

NSC-639829(**1**), 化学名: N-[4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯基]-N'-[2-(二甲氨基)]苯甲酰胺, 是由日本 Ishihara Sangyo (Originator) 公司研发的新型微管微丝抑制剂类抗肿瘤药, 现已完成 I 期临床研究^[1], 本品对微管蛋白聚合的抑制作用与长春碱和秋水仙碱相似, 能显著抑制患者肿瘤细胞的增殖^[2-3]。

有关 **1** 的合成, 在国内尚未见文献报道, 国外文献^[4]报道了由 4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯基异氰酸酯(**5**)与 2-二甲氨基苯甲酰胺(**8**)缩合制得目标物的方法。其中 **5** 为整个合成工艺的关键中间体, 其合成方法在文献^[5]中已有报道, 即: 4-氨基-2-甲基苯酚(**2**)与 5-溴-2-氯嘧啶(**3**)在碱性条件下缩合制得 4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯胺(**4**), **4** 经光气的异氰酸酯化制得 **5**。但此方法中用到剧毒气体—光气, 不易操作且存在安全隐患; 并且文献^[4]所用方法使用柱层析纯化目标化合物 **1**, 操作繁琐, 而原料 **8** 价格昂贵且未见文献报道其合成过程, 因此, 本研究在参考文献^[4-5]的基础上, 对目标物合成工

艺进行了改进, 改进后的工艺操作安全, 简便, 原料易得, 总收率 40.2%(以 4-氨基-2-甲基苯酚计)。合成路线见图 1。

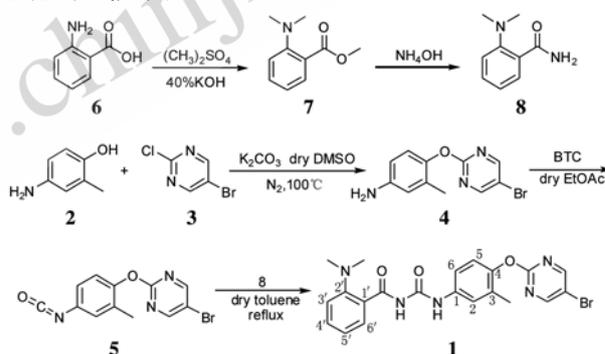


图 1 NSC-639829 的合成路线

Fig 1 The synthesis of NSC-639829

1 仪器及试剂

WRS-1A 数字熔点仪(温度计未经校正, 上海素光光电技术有限公司), Waters 高效液相色谱仪(2487 检测器、515 泵、浙江大学 N2000 智能工作站, 浙江大学智能信息工程研究所), Inova-500 型傅里叶变换核磁共振仪(美国 Varian 公司),

作者简介: 苏信杰, 男, 硕士生 Tel: 13722875319 E-mail: yumindu@yahoo.com.cn

E-mail: su1109@163.com

*通信作者: 杜玉民, 男, 教授 Tel: 13032608825

Perkin-Elmer 2400 series 型元素分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司), 3200 Q TRAP 型液相色谱质谱联用仪(美国 AB 公司), 所用试剂均为分析纯试剂。

2 合成方法

2.1 2-二甲氨基苯甲酸甲酯(7)的制备

将邻氨基苯甲酸(6.8 g, 0.05 mol)加入到 10% 的氢氧化钾溶液 20 mL 中, 搅拌至溶解, 然后降温至 8 °C, 保温搅拌下分别滴加硫酸二甲酯(32 g, 0.25 mol)和 40% 氢氧化钾 70 mL, 滴入 1/5 硫酸二甲酯后升温至 65 °C, 继续滴加, 滴毕保温搅拌 1 h。自然冷却至室温, 反应液用乙酸乙酯(30 mL × 3)提取, 合并有机相, 加入 50 mL 水, 用浓盐酸调至 pH 2。分取水层, 用 10% NaOH 调至 pH 8, 乙酸乙酯提取(15 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩得浅黄色油状液体 7(5.5 g, 收率 62%)。

2.2 2-二甲氨基苯甲酰胺(8)的制备

将 2-二甲氨基苯甲酸甲酯(5.5 g, 0.03 mol)和 25% 浓氨水 80 mL 混合加热至 55 °C, 保温搅拌 12 h 后冷却析晶, 过滤, 55 °C 干燥, 得白色晶体 8(3.7 g, 收率 74%, mp: 144.1~144.7 °C)。ESI-POS-MS(*m/z*): 165.2[(M+H)⁺], ESI-NEG-MS(*m/z*): 163.2[(M-H)⁻]

2.3 4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯胺(4)的制备

将 4-氨基-2-甲基苯酚(按文献[6]自制)(6.2 g, 0.05 mol), 5-溴-2-氯嘧啶(9.7 g, 0.05 mol)溶解在干燥的 DMSO 150 mL 中, 加入碳酸钾(13.8 g, 0.1 mol), N₂ 保护下 100 °C 搅拌 2 h。然后加入水 300 mL 稀释, 乙酸乙酯(80 mL × 3)提取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 乙酸乙酯重结晶得黄色固体 4 (10.4 g, 收率: 78%, mp: 113.6~114.2 °C)。ESI-POS-MS (*m/z*): 280.2, 282.2[(M+H)⁺], ESI-NEG-MS (*m/z*): 278.2, 280.2[(M-H)⁻]¹H-NMR(CDCl₃): δ 1.91(3H, s, Ar-CH₃), 4.94(2H, s, Ar-NH₂), 6.41(1H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-C6-H), 6.46(1H, s, Ar-C2-H), 6.74(1H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-C5-H), 8.73(2H, s, pyrimidine-H)。

2.4 4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯基异氰酸酯(5)的制备

在 5 °C 下, 将 4(5.6 g, 0.02 mol)的无水乙酸乙酯溶液 60 mL 缓慢滴加到三光气(3.0 g, 0.01 mol)的无水乙酸乙酯溶液 30 mL 中, 滴毕回流 2 h, 减压蒸除乙酸乙酯, 得浅黄色蜡状固体 5(6.02 g, 98%, 文献[5]: 96%), 不经纯化直接用于下一步反应。

2.5 N-[4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-3-甲基苯基]-N'

-[2-(二甲氨基)苯甲酰脲(1)的合成

将 5(6.02 g, 0.02 mol)和 8(3.28 g, 0.02 mol)溶于无水甲苯 60 mL 中, 回流 4 h, 冷却至室温, 滤除不溶物, 减压浓缩得浅黄色油状物, 无水乙醇重结晶得白色固体 1(6.0 g, 收率 64%, mp: 109.7~111.2 °C, HPLC 测得含量 ≥ 99%^[9]; 文献[4]: 收率 66.8%, mp: 98~104 °C)。ESI-POS-MS(*m/z*): 470.2, 472.2[(M+H)⁺], ESI-NEG-MS (*m/z*): 468.2, 470.2[(M-H)⁻]¹H-NMR(CDCl₃): δ 2.18(3H, s, Ar-CH₃), 2.82(6H, s, -N(CH₃)₂), 7.06(1H, d, *J*=8.5 Hz, CH₃-Ar-C5-H), 7.30(1H, t, (CH₃)₂N-Ar-C5'-H), 7.36(1H, d, *J*=8 Hz, (CH₃)₂N-Ar-C3'-H), 7.51(1H, d, *J*=8.5 Hz, CH₃-Ar-C6-H), 7.55(1H, s, CH₃-Ar-C2-H), 7.58(H, t, (CH₃)₂N-Ar-C4'-H), 8.20(1H, d, *J*=8 Hz, (CH₃)₂N-Ar-C6'-H), 8.55(2H, s, pyrimidine-H), 10.84(1H, s, ArNHC=O), 12.51(1H, s, O=CNHC=O)。元素分析(C₂₁H₂₀BrN₅O₃) (计算值, %): C(53.63), H(4.29), N(14.89)。(实测值, %): C(53.62), H(4.29), N(14.89)。

3 结果与讨论

本路线起始原料 2, 可完全按文献[6]制得, 且收率相当。在由 2 和 3 制备 4 的过程中, 笔者对溶剂 DMSO 进行了干燥处理, 使收率从 60%(未干燥)提高到了 78%(干燥后)。制备 5 时参考文献[7]用三光气代替光气, 并考察了溶剂的种类和投料比对 1 收率和纯度的影响, 使操作更加安全、简便。结果见表 1。

表 1 投料比与反应溶剂对化合物 1 产率的影响

Table 1 The influence of ratio and solvent on the yield of compound 1

三光气: 化合物 4	甲苯	乙酸乙酯	1,2-二氯乙烷
1: 3	32%	50.0%	40%
1: 2	48%	64.2%	49%
2: 3	52%	65.8%	52%

结果表明: 以乙酸乙酯为溶剂, 投料摩尔比为 1: 2 时异氰酸酯化最完全, 所得化合物 1 产率最高。

原料 8 的合成笔者未曾见过文献报道, 笔者设计了 2 种合成方法, 方法 1: 以 6 为原料, 经甲基化、水解、酰化、氨化制得 8, 此方法步骤繁琐; 方法 2: 参考文献[8], 以 6 为原料, 用硫酸二甲酯甲基化, 2 步制得 8, 且中间体稳定, 收率和纯度较高, 总收率 50%。在此方法中对硫酸二甲酯的用

量和甲基化产物产率的关系进行考察,发现比例小于 5 有单取代产物生成(MS 检测),不利于终产品的纯化,若增大比例则季铵盐(副产物)增加。因此,为保证无单取代产物生成的前提下,尽量减少季铵盐的生成,最后确定硫酸二甲酯的克分子比是 5 为最佳比例。在目标化合物 **1** 的后处理中,用乙醇重结晶的方法对其进行纯化,代替了文献的柱层析操作。改进后工艺总收率: 40.2%(以 4-氨基-2-甲基苯酚计)。

REFERENCES

- [1] MESSERSMITH W A, RUDEK M A, BAKER S D, et al. Phase I study of continuous weekly dosing of dimethylamino benzoylphenylurea (BPU) in patients with solid tumours [J]. *Eur J Can*, 2007, 43(1): 78-86.
- [2] OKADA H, KATO M, KOYANAGI T, et al. Synthesis and antitumor activities of water-soluble benzoylphenylureas [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(3): 430-433.
- [3] WALEED A A, ROBERT H, MARTIN E, et al. Effect of novel benzoylphenylurea derivatives DNA polymerase alpha activity using the synthesesome-based *in vitro* model system [J]. *Investigational New Drugs*, 2003, 21(4): 421-428.
- [4] HAGA T, YAMADA N, SUGI H, et al. Substituted benzoylurea compounds or their salts, processes for their production and antitumor compositions containing them: EP, 0413977 [P]. 1991-02-27.
- [5] HAGA T, YAMADA N, SUGI H, et al. N-benzoyl urea compounds, antitumor compositions containing them, and process for their preparation: EP, 0226104 [P]. 1986-11-28.
- [6] HARVISON P J, FORTE A J, NELSON S D. Comparative toxicities and analgesic activities of three monomethylated analogues of acetaminophen [J]. *J Med Chem*, 1986, 29(9): 1737-1743.
- [7] WANG X H, HE Y N, PAN M D. Synthesis of substituted phenyl isocyanates by bis(trichloromethyl) carbonate method [J]. *Applied Chemical Industry (应用化工)*, 2008, 37 (9): 1019-1021.
- [8] EDSALL J T, WYMAN J. Studies in the physical chemistry of betaines and related substances.I. Studies of dielectric constants and apparent molal volume [J]. *J Am Chem Soc*, 1935, 57(10): 1964-1975.
- [9] RUDEK M A, ZEBELINA Y, ZHAO M, et al. A method for determination of dimethyl benzoylphenylurea (BPU) in human plasma by using LC/UV [J]. *Biomed Chromatogr*, 2004, 18(5): 282-287.