第 32 卷第 5 期　　河 北 科 技 大 学 学 报　　Vol. 32, No. 5
2011 年 10 月　　Journal of Hebei University of Science and Technology　　Oct. 2011

文章编号：1008-1542(2011)05-0492-04

甲磺酸伊马替尼的合成

陈灵娟[1,2]，周和平[1]，黄文峰[1]，闫　明[2]，姚　军[2]

(1. 重庆莱美药业股份有限公司研发中心，重庆　401120；2. 河北科技大学化学与制药工程学院，河北石家庄　050018)

摘　要：为研究和改进甲磺酸伊马替尼的合成工艺，以 2-甲基-5-硝基苯胺为原料，先后经历加成、环合、还原、酰化等反应制备甲磺酸伊马替尼，并对其中的加成、环合、还原、酰化等反应与工艺过程进行了改进。采用经改进的工艺制备甲磺酸伊马替尼，反应总收率为 41.9%，产品纯度可达 99.75%(高效液相色谱法)。

关键词：甲磺酸伊马替尼；2-甲基-5-硝基苯胺；合成

中图分类号：R914.5　　**文献标志码**：A

Synthesis of imatinib mesylate

CHEN Ling-juan[1,2], ZHOU He-ping[1], HUANG Wen-feng[1], YAN Ming[2], YAO Jun[2]

(1. Research and Development Center, Chongqing Lummy Pharmaceutical Company Limited, Chongqing 401120, China; 2. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: Imatinib mesylate is prepared through addition, cyclization, reduction and acylation, with 2-methyl-5-nitroaniline as the starting material. The processes are improved. The total yield is 41.9% and the purity of the final product reaches 99.75% (by HPLC).

Key words: imatinib mesylate; 2-methyl-5-nitroaniline; synthesis

甲磺酸伊马替尼由 Novartis 公司开发，其化学名称为 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。伊马替尼作为一个酪氨酸激酶抑制剂选择性抑制靶点蛋白参与细胞的增殖活化，用于慢性髓细胞样白血病、费城染色体阳性白血病以及恶性胃肠道间质瘤的慢性期和加速期的治疗[1]。甲磺酸伊马替尼已在美国、欧盟和日本等国获得孤稀药物地位，并于 2001-05-10 获得美国食品与药品管理局(FDA)的批准。伊马替尼入市后起步较快，在高昂药价的驱动下，早已成为销售达亿元以上的抗癌药物。由于伊马替尼是信号传导抑制物的第 1 个新型抗增殖剂，所以显示出空前的治疗效果。由于新适应症的不断发现，该品将保持连续且稳定的增长态势，在市场运作下，其效果也远远超出了预期。有关甲磺酸伊马替尼的专利将在 2013 年到期，所以，对于其研究迫在眉睫。

关于甲磺酸伊马替尼(化合物 1)的合成，文献中报道的方法很多[2-8]，但是主要有 2 条合成路线，见图 1 和图 2。第Ⅰ条合成路线是以化合物 2 为起始原料，先与单氰胺反应生成胍(化合物 3)；然后与化合物 4 进行环合反应，生成化合物 5；再将硝基还原成氨基，生成化合物 6；接着与化合物 7 进行缩合反应再与甲磺酸反应制得伊马替尼[2-4]。第Ⅱ条合成路线是以化合物 9 与化合物 10 反应得到化合物 11，经还原得到化合物

收稿日期：2011-06-17；修回日期：2011-09-06；责任编辑：张士莹

作者简介：陈灵娟(1985-)，女，河北保定人，硕士研究生，主要从事药物及中间体工艺方面的研究。

通讯作者：姚　军教授。E-mail: twobrght @ 163.com

12，再与单氰胺等成胍制得化合物 13，然后与化合物 4 环合，最后与甲磺酸成盐制得甲磺酸伊马替尼。2 条路线的最主要的区别是合成的顺序不同。

笔者重复路线Ⅱ时，发现反应时间长，后处理过程复杂。所以以路线Ⅰ的合成方法为基础合成目标化合物，并对其中一些收率较低、反应条件苛刻、后处理繁琐的工艺过程进行了优化与改进。具体包含以下几个工艺过程。文献[2]中介绍了以 2-甲基-5-硝基苯胺和单氰胺反应，再滴加浓盐酸成为 2-甲基-5-硝基苯基硝酸胍盐酸盐，然后滴加浓硝酸，最后转变为硝酸盐。笔者直接生成盐酸盐，然后加入氢氧化钠溶液调节溶液的 pH 值，使化合物 3 直接以游离碱的形式析出，不但可以提高产物的纯度，同时可以避免下一步反应中加入氢氧化钠来中和其中的酸，使环合反应在近中性条件下进行，可以避免更多副反应的发生。在合成化合物 5 时，改昂贵的钯/碳催化剂为 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$/活性炭，降低了成本，而收率和纯度并没有下降。最后合成伊马替尼时，采用“一锅煮”的方法，节约了成本，提高了收率[5]。化合物 5 在热的异丙醇中与甲磺酸成盐，降温后直接从溶剂中析出。

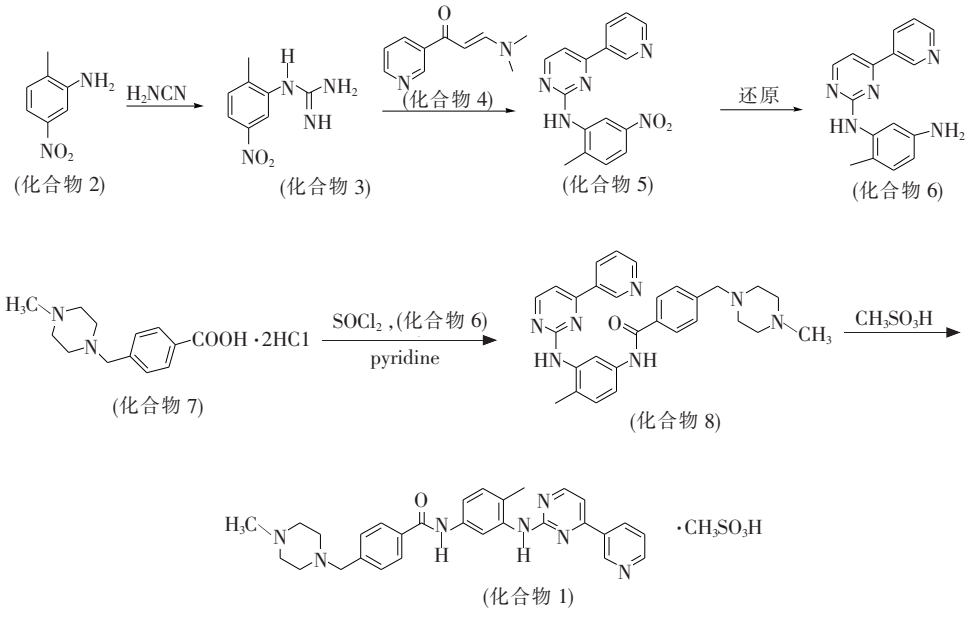

图 1　甲磺酸伊马替尼的合成路线Ⅰ

Fig. 1　Synthetic routes of imatinib mesylate Ⅰ

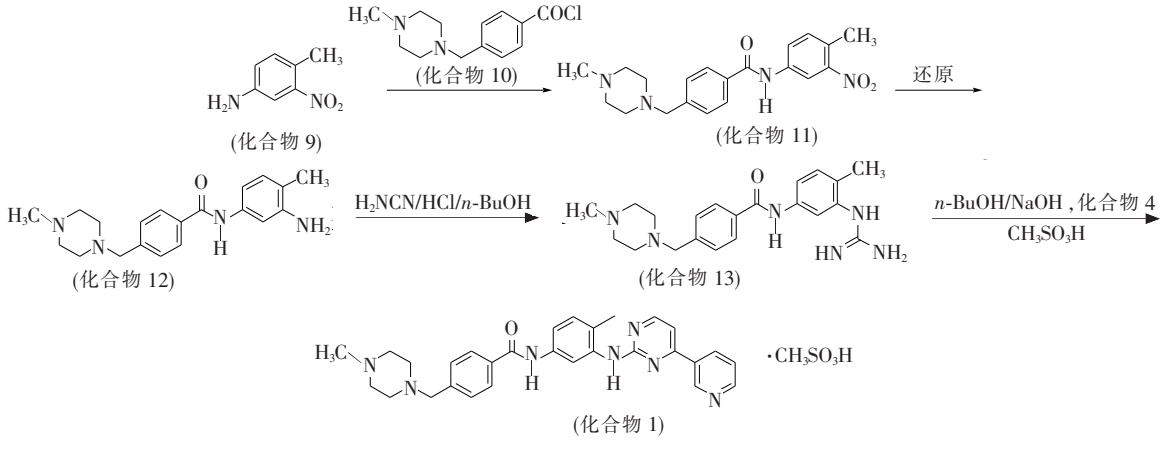

图 2　甲磺酸伊马替尼的合成路线Ⅱ

Fig. 2　Synthetic routes of imatinib mesylate Ⅱ

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所用试剂均为分析纯。

岛津 LC-2010A，KROMASIL C_{18} 柱(0.46 cm×25 cm)；SGWX-4 显微熔点仪；NMR Bruker AV500 核磁共振谱仪；液质联用岛津 LC-MS2010EV。

1.2 实验方法与步骤

1.2.1 2-甲基-5-硝基苯基硝酸胍(化合物 3)

将 2-甲基-5-硝基苯胺(10 g，0.066 mol)、体积分数为 50%的单氰胺(10.6 mL，0.132 mol)及 40 mL 异丙醇加入到反应瓶中，经机械搅拌、加热至回流，然后在 10 min 内滴加 9.2 mL 浓盐酸，继续反应 1 h，停止反应，将反应液浓缩，加水稀释后，用 10%(质量分数)的 NaOH 溶液调节 pH 值到 9。经冰浴冷却、过滤、水洗、干燥，得到亮黄色晶体化合物 3(11.26 g，收率为 88.0%)。HPLC 检测值为 94.79%，熔点为 146.2～147.0 ℃，在 147.0 ℃分解(文献[2]报道合成其硝酸盐的收率为 81.1%，熔点为 203～206 ℃)。

1.2.2 3-二甲氨基-1-(3-吡啶基)-2-丙烯-1-酮(化合物 4)

将 3-乙酰吡啶(216 g，2.066 mol)和 *N*，*N*-二甲基甲酰胺二缩甲醇(320.4 g，2.781 mol)在 100 ℃下反应至无甲醇蒸出，将反应液减压浓缩后加入甲苯-正己烷混合溶剂(二者体积比为 1∶1)，经冰浴冷却 1 h，再经过滤、洗涤、干燥，得到棕黄色固体化合物 4(271.98 g，收率为 86.5%)。HPLC 检测值为 96.67%，熔点为 69.5～71.2 ℃(文献[7]中熔点为 65～67 ℃，收率为 80.4%)。

1.2.3 *N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(3-吡啶基)嘧啶-2-胺(化合物 5)

将化合物 3(7.3 g，0.036 7 mol)溶于 80 mL 正丁醇中，加入化合物 4(6.66 g，0.036 5 mol)，加热回流 12 h，停止反应。当温度降至 60 ℃时，加入 100 mL 甲醇，继续搅拌 2 h，经冰浴冷却 1 h 后过滤，再经洗涤、干燥，得到黄色固体化合物 5(7.78 g，收率为 69.1%)。HPLC 检测值为 98.71%，熔点为 194.8～195.7 ℃(文献[6]中熔点为 193～198 ℃，文献[3]中收率为 50%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6)：9.26(s，1H)，9.23(s，1H)，8.80(s，1H)，8.72 (dd，J=5.0 Hz，1H)，8.62(dd，J=5.0 Hz，1H)，8.45～8.49(m，1H)，7.90 (m，1H)，7.51～7.59(m，3H)，2.43 (s，3H)。

1.2.4 *N*-(2-甲基-5-氨基苯基)-4-(3-吡啶基)嘧啶-2-胺(化合物 6)

将化合物 5(5 g，0.016 3 mol)悬浮于 50 mL 无水乙醇中，加入 12.2 mL 水合肼(体积分数为 80%)，0.5 g 的 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 和 0.5 g 活性炭，加热回流至反应完全，停止反应，趁热过滤，将滤液旋干，得到淡黄色固体化合物 6(3.9 g，收率为 86.5%)。HPLC 检测值为 99.40%，熔点为 141.8～142.9 ℃(文献[6]中熔点为 141～144 ℃，收率为 61.5%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6)：9.42(s，1H)，8.69 (dd，J=6.0 Hz，1H)，8.66(s，1H)，8.46 (dd，J=5.0 Hz，1H)，8.39～8.41(m，1H)，7.52～7.54(m，1H)，7.36 (dd，J=5.5 Hz，1H)，6.86 (d，J=8.5 Hz，1H)，6.78 (s，1H)，6.33 (m，1H)，4.84(s，2H，Ph—NH_2)，2.06 (s，3H，Ph—CH_3)。

1.2.5 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(化合物 8)

将 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸二盐酸盐(5.0 g，0.016 3 mol)溶于 25 mL 吡啶中，在 2 min 内滴加 1.6 mL 的 $SOCl_2$，然后加热至 45 ℃反应 1 h。冰浴冷却至 0 ℃，在 0 ℃下加入化合物 6(3.47 g，0.012 5 mol)，然后在 30 ℃下反应 3 h，加入 15 mL 水，加入 50 mL 质量分数为 10%的氢氧化钠溶液，将 pH 值调节至 10～11。然后加入 150 mL 水，室温析晶，经过滤、洗涤、干燥，得到类白色粉末化合物 7(5.6 g，收率为 90.61%)。HPLC 检测值为 99.23%，熔点为 200.4～201.3 ℃(文献[6]中熔点为 202～206 ℃，文献[5]中收率为 90.0%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6)：10.15(s，1H，Ph—NH—COPh)，9.27(s，1H)，8.95(s，1H)，8.68 (dd，J=6.5 Hz，1H)，8.51 (dd，J=8.5 Hz，1H)，8.46～8.48(m，1H)，8.07 (s，1H)，7.90 (dd，J=8.5 Hz，2H)，7.42～7.53(m，5H)，7.20 (dd，J=8.5 Hz，1H)，3.52 (s，2H，Ph—CH_2—N)，2.36～2.50 (m，8H，4CH_2)，2.22 (s，3H，Ph—CH_3)，2.15 (s，3H，N—CH_3)。

1.2.6 甲磺酸伊马替尼(化合物 1)

将化合物 8(2 g，0.004 mol)悬浮于 25 mL 异丙醇中，加热至回流，滴加甲磺酸的异丙醇溶液(0.26 mL，0.004 mol)，继续回流反应 30 min，停止加热，冷却至 45 ℃，经过滤、洗涤、干燥，即得化合物 1(2.10 g，收率

为 87.87%)。HPLC 检测值为 99.75%,文献[8]中的收率为 71.0%。

2　结果与讨论

1)在合成化合物 3 时,用沸点较高的异丙醇为溶剂,适当提高反应温度,不但可以缩短反应时间,还可以提高反应收率。此外,反应没有采取文献中在高温下加入浓硝酸使产品以硝酸盐的形式析出。而是在反应后处理时调节反应液的 pH 值,使产物以游离碱的形式直接析出。这不但可以提高产物的纯度,同时可以避免下一步环合反应中加入氢氧化钠中和其中的硝酸,使环合反应在近中性条件下进行,可以避免更多副反应的发生。

2)在合成化合物 5 时,用 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$/活性炭体系还原硝基替代昂贵的金属钯/碳,极大降低了生产成本,同时减少了生产过程中的危险性。

3)在合成甲磺酸伊马替尼时,采取"一锅煮"的方法,简化了许多繁琐的操作与分离过程,减少了损失,从而提高了收率,节约了成本。

4)采用经过改进与优化的合成工艺制备甲磺酸伊马替尼,反应中所使用的溶剂原料价廉易得,反应过程及后处理都十分简单,反应的总收率较文献[7]报道的 33.54%要高,为 41.9%以上,且纯度可达 99.75%(HPLC)。

参考文献:

[1] HUANG A, LIU X, MAZKERET-BATIA L Z, et al. Process for Preparing Imatinib[P]. US: 7507821, 2009-03-24.

[2] WOJCIECH S, WOJCIECH L, LUKASZ K, et al. A Process for Preparation of Imatinib Base[P]. WO: 2006071130, 2005-03-12.

[3] ZIMMERMANN J D, GIVEN N N. Pyrimidine Derivatives and Process for Their Preparation[P]. EP: 0564409, 1993-10-07.

[4] RAJENDRA N K, DHARMARAJ R R. A Process of Preparation Imatinib and Imatinib Prepared Thereby [P]. WO: 2004074502, 2004-02-09.

[5] GENTILINO P M, BALERNA P R. Process for the Preparation of Imatinib[P]. US: 20080103305, 2008-05-01.

[6] AMALA K, ADIBHATLA B R, NANNAPANENI V C. Process for the Preparation of the Anti-cancer Drug Imatinib and Its Analogues [P]. WO: 2004108699, 2004-12-16.

[7] 李铭东,李　东,吉　民. 甲磺酸伊马替尼的合成[J]. 中国药学杂志(Chinese Pharmaceutical Journal),2008,43(3):228-229.

[8] AMALA K K, BHUJANGA R A, KHADGAPATHI P, et al. Polymorphic Forms of Imatinib Mesylate[P]. WO: 200605431, 2006-05-26.

[9] 安　静,李雪艳. 头孢美唑合成方法研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology),2006,27(4):288-293.

[10] 姚　军,张　显,王颖明,等. 手性药物富马酸比索洛尔的合成研究[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology),2010,31(3):317-320.

(上接第 459 页)

[5] CHIEN C Y, BIN D L. A backpropagation algorithm with adaptive learning rate and momentum coefficient[J]. Neural Networks, 2002(2):1 218-1 223.

[6] VAN ROOIJ A J F, JAIN L C, JOHNSON R P. Neural Network Training Using Genetic Algorithm[M]. [S. l.]: World Scientific, 1996.

[7] METROPOLIS N. Equations of state calculations by fast computing machines[J]. J Chem Phys, 1953, 21: 1 087-1 091.

[8] KIRKPATRICK S, GELATT C D Jr, VECCHI M P. Optimization by simulated annealing[J]. Science, 1983, 220: 671-680.

[9] 王　凌. 智能优化算法及其应用[M]. 北京:清华大学出版社, 2003.

[10] 田景文,高美娟. 基于改进的模拟退火人工神经网络的薄互储层参数预测[J]. 信息与控制(Infornation and Control),2002,31(2):180-184.

[11] 肖玉刚. 一种新型模拟退火神经网络及其应用[J]. 控制工程(Control Engineering of China),2006,13(6):550-552.

[12] KOLMOGOROV A N. On the representation of continuous functions of many variables by superposition of continuous funcitons of one variable and addition[J]. Dokl Akad Nauk SSSR, 1957, 114(5): 953-956.

[13] 张　捷. 基于神经网络的齿轮箱智能故障诊断技术的研究[D]. 苏州:江苏大学, 2003.

[14] 陈晓明,屈宝存,王小菽,等. 混沌神经网络在球磨机故障诊断中的应用[J]. 河北工业科技(Hebei Journal of Industrial Science and Technology),2008,25(5):301-303.

[15] 李森林,邓小武. 基于二参数的 BP 神经网络算法改进与应用[J]. 河北科技大学学报(Journal of Hebei University of Science and Technology),2010,31(5):447-450.