

## 吉非替尼有关物质的合成

叶连宝, 吴杰宇, 杨杰波, 罗娇艳, 胡巧红\*

(广东药学院药科学院, 广州 510006)

**摘要** 为控制吉非替尼的药品质量, 建立吉非替尼原料药的质量标准, 从吉非替尼的合成路线入手, 分析并合成其中可能存在的 4 个有关物质: 4-(3-氯-4-氟苯基)氨基-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(**A**)、*N*-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-胺(**B**)、4-(3-氯-4-氟-苯基)氨基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)乙醇(**C**)和 *N*-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代)喹唑啉-4-胺(**D**), 并经  $^1\text{H}$  NMR 和 MS 确证结构。

**关键词** 吉非替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 有关物质; 合成

**中图分类号** R914.5 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)06-0667-04

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140608

## Synthesis of the related substances of gefitinib

YE Lianbao, WU Jieyu, YANG Jiebo, LUO Jiaoyan, HU Qiaohong\*

College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

**Abstract** To strengthen the quality control over gefitinib and establish its quality criterion, four related substances of gefitinib were identified based on the synthetic route and synthesized, and their structures were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR and MS. These substances were 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-ol (**A**), *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6,7-dimethoxyquinazolin-4-amine (**B**), 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy propylamino) ethanol (**C**) and *N*-(3,4-dichlorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy) quinazolin-4-amine (**D**).

**Key words** gefitinib; tyrosine kinase inhibitor; related substances; synthesis

This study was supported by the Guangdong Strategic Emerging Project of Guangdong Provincial Department of Science and Technology (No. 2012A080800012) and the Joint Natural Sciences Fund of the Department of Science and Technology and the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University (No. GYFYLH201317)

吉非替尼(gefitinib,**1**), 化学名为 4-(3-氯-4-氟苯氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啡基)-丙氧基]喹唑啉, 商品名易瑞沙(Iressa), 是英国阿斯利康公司开发的首个酪氨酸激酶抑制剂, 是通过选择性抑制 ATP 对表皮生长因子受体的激活, 阻断表皮生长因子受体信号传导, 抑制非小细胞肺癌恶性细胞的增生和生存。2002 年 7 月 5 日首先在日本批准上市, 2003 年 5 月 5 日在美国获准上市, 后陆续在澳大利亚等 28 个国家和地区上市。我国于 2004 年 12 月 6 日进口, 批准的适应证为既往

接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。美国药典和英国药典未收载, 化合物专利 2016 年到期<sup>[1]</sup>。目前尚未见有关吉非替尼原料药质量标准研究的文献报道, 为加强吉非替尼的质量控制, 建立吉非替尼原料药质量标准, 本研究根据《化学药物杂质研究的技术指导原则》, 参考文献报道的吉非替尼的工艺路线, 分析出吉非替尼原料中可能存在的 4 种有关物质(图 2), 并参考相关文献<sup>[2-7]</sup>对有关物质进行设计合成, 并确证结构。

\* 收稿日期 2014-07-13 \* 通信作者 Tel: 020-39352139 E-mail: 123628284@qq.com

**基金项目** 广东省战略性新兴产业核心技术攻关计划资助项目(No. 2012A080800012); 广东药学院科技处-附属第一医院联合自然科学基金培育基金资助项目(No. GYFYLH201317)

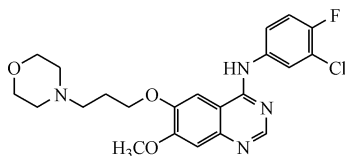
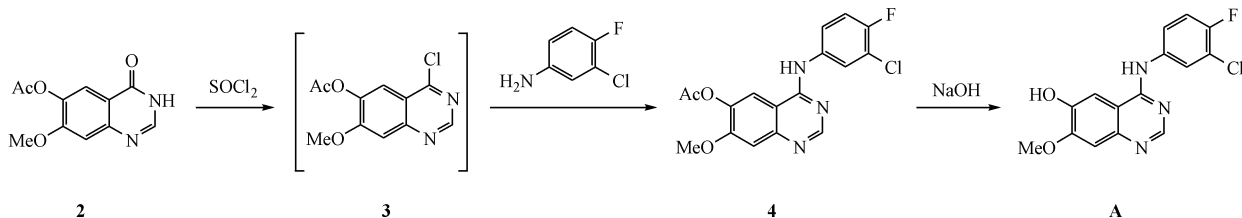


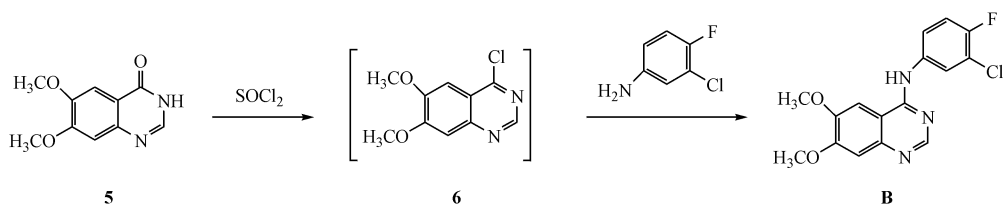
Figure 1 Structure of gefitinib

## 1 杂质来源、路线设计与讨论

有关物质 **A** 是吉非替尼合成的关键中间体, 化学名为 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇, 本研究以 3,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代喹唑啉-6-醇乙酸酯为原料, 经氯代、亲核取代、水解反应得到 **A**, 此反应条件温和, 副产物少, 总收率为 75%, 纯度达到 98.6% (图 3)。

Figure 3 Synthesis of related substance **A**

有关物质 **B** 是由于在吉非替尼的起始原料 3,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代喹唑啉-6-醇乙酸酯合成中引入了 6,7-二甲氧基喹唑啉-4(1H)-喹唑啉酮所致, 化学名为 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-胺, 本研究以 6,7-二甲氧基-4(1H)-喹唑啉酮为原料, 经氯代, 然后与 3-氯-4-氟苯胺反应得 **B**, 此反应条件温和, 副产物少, 总收率为 50%, 纯度达到 99.8% (图 4)。

Figure 4 Synthesis of related substance **B**

有关物质 **C** 是吉非替尼 6 位侧链吗啉环水解开环产物, 化学名为 4-(3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)乙-1-醇, 本研究以 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇为原料, 与 1-氯-3-溴丙烷经 Williamson 反应, 再与乙醇胺经卤代烃亲核取代反应得 **C**, 此反应条件温和, 副产物少, 总收率为 50%, 纯度达到 99% (图 5)。

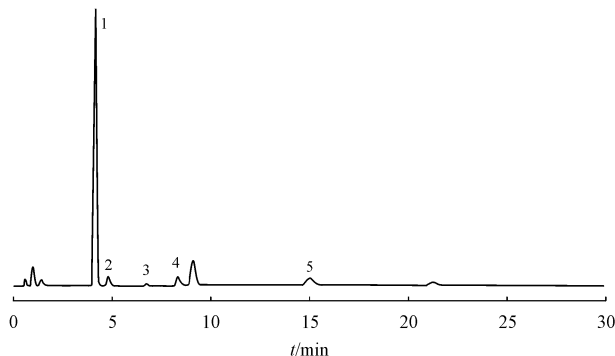


Figure 2 HPLC diagram of gefitinib

1: Gefitinib; 2: Related substance **C**; 3: Related substance **A**; 4: Related substance **D**; 5: Related substance **B**

有关物质 **D** 是由于吉非替尼合成原料 3-氯-4-氟苯胺中含有 3,4-二氯苯胺, 该化合物参与到吉非替尼合成过程中得到了有关物质 **D**, 化学名为 *N*-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-6-吗啉丙氧基喹唑啉-4-胺, 本研究以 3,4-二氢-7-甲氧基-4-氧代喹唑啉-6-醇乙酸酯为原料, 经氯代后与 3,4-二氯苯胺反应, 再经水解, 最后与 3-氯丙基吗啉缩合得到 **D**, 总收率为 60%, 纯度达到 99.63% (图 6)。

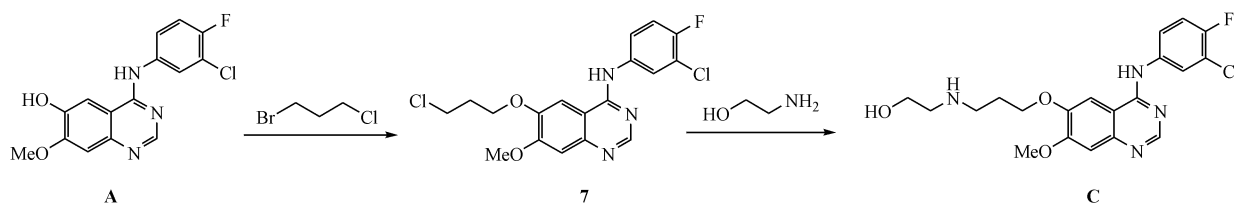


Figure 5 Synthesis of related substance C

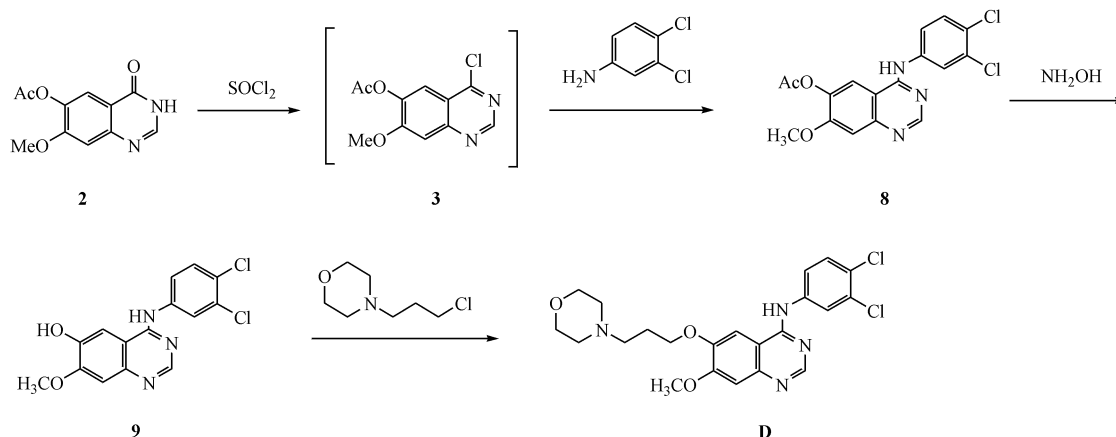


Figure 6 Synthesis of related substance D

## 2 材料

熔点用河南豫华仪器有限公司生产的 X-4 数字显微熔点测定仪测定,温度未经校正;MS 采用 Quadrupole/MS 型质谱仪, $^1\text{H}$  NMR 用 Bruker Avance III 300 MHz 和 500 MHz 核磁共振仪测定, $\text{CDCl}_3$  为溶剂。试剂均为市售分析纯产品,除特别说明外,不经处理直接使用。

## 3 化学合成

4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇 (有关物质 A)

将化合物 2 (30 g, 0.13 mol)、氯化亚砷 120 mL、DMF 30 mL 放入三颈瓶中,搅拌回流 1.5 h, TLC 检测反应终点,减压回收溶剂,冷却至室温,将配好的 3-氯-4-氟苯胺 (40 g, 0.28 mol) 的异丙醇溶液 500 mL 加入其中,50 °C 反应 2.5 h, TLC 检测,减压回收溶剂,得化合物 4。将化合物 4 加入到圆底烧瓶中,再氢氧化钠的水溶液,于 50 °C 搅拌反应 3.5 h, TLC 检测反应终点,反应结束后,用稀盐酸调 pH 至 6~7,析出白色絮状沉淀,冷却,过滤得乳白色滤渣,减压干燥,得纯白色粉末状固体 (A, 35.33 g, 85%), 300 °C 分解,纯度 98.6%。ESI-MS ( $m/z$ ):

320.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 9.48 (1H, s, NH), 8.47 (1H, s, Ar-H), 8.22 (1H, dd,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, Ar-H), 7.83 (1H, dd,  $J = 9.0, 4.2, 2.7$  Hz, Ar-H), 7.77 (1H, s, Ar-H), 7.40 (1H, t,  $J = 9.1$  Hz, Ar-H), 7.20 (1H, s, Ar-H), 3.95 (3H, d,  $J = 1.7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ )。

N-(3-氯-4-氟苯基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-胺 (有关物质 B)

将化合物 5 (10.3 g, 0.05 mol)、氯化亚砷 50 mL、DMF 15 mL 放入三颈瓶中,搅拌回流 70 min, TLC 检测反应终点,减压回收溶剂,冷却至室温,将配好的 3-氯-4-氟苯胺 (14.6 g, 0.1 mol) 的异丙醇溶液 150 mL 加入其中,50 °C 反应 2 h, TLC 检测,减压回收溶剂,得有关物质 B (8.27 g, 50%), mp > 220 °C, 纯度 99.8%。ESI-MS ( $m/z$ ): 332.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 9.56 (1H, s, NH), 8.50 (1H, s, Ar-H), 8.14 (1H, dd,  $J = 2.7$  Hz, 6.9 Hz Ar-H), 7.81 (1H, s, Ar-H), 7.79 (1H, s, Ar-H), 7.45 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz, Ar-H), 7.21 (1H, s, Ar-H), 3.95 (6H, m,  $\text{CH}_3\text{O} \times 2$ )。

4-(3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)丙基)氨基)乙醇 (有关物质 C)

将有关物质 A (5.56 g, 0.0173 mol)、碳酸钾

(5.56 g, 0.04 mol), 碘化钾(3.34 g, 0.02 mol)溶于甲醇(278 mL)中, 在40℃搅拌20 min, 升温至80℃, 缓慢滴加入1-氯-3-溴丙烷(22.24 mL, 0.134 mol), 于80℃反应6 h, TLC监测(氯仿-甲醇, 95:5), 反应结束, 冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 加入适量石油醚, 50℃搅拌0.5 h, 抽滤得白色糊状固体(7)。

将化合物7(1 g, 3.12 mmol), 碳酸钾(1.2 g, 8.68 mmol), 碘化钾(0.08 g, 0.48 mmol)溶于乙醇胺20 mL中, 于40℃搅拌20 min, 升温至80℃反应4 h, TLC监测(氯仿-甲醇, 95:5), 反应结束, 冷却至室温, 加入80 mL甲醇, 有白色固体析出。用乙酸乙酯重结晶, 得淡黄色针晶C(1.2 g, 90%), mp: 110 ~ 111.3℃, 纯度98%。ESI-MS ( $m/z$ ): 421.1  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (DMSO, 500 MHz)  $\delta$ : 9.63 (1H, s, NH), 8.55 (1H, s, Ar-H), 8.18 (1H, dd,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, Ar-H), 8.00 ~ 7.75 (2H, m, Ar-H), 7.50 (1H, t,  $J = 9.1$  Hz, Ar-H), 7.25 (1H, s, Ar-H), 4.26 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz,  $CH_2$ ), 4.18 ~ 3.79 (3H, m,  $OCH_3$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz,  $CH_2$ ), 2.66 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz,  $CH_2$ ), 2.17 ~ 1.91 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.17 (2H, dt,  $J = 5.7, 7.0$  Hz,  $CH_2$ )。

*N*-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基-6-吗啉丙氧基喹唑啉-4-胺(有关物质D)

参照文献[8]报道的吉非替尼的合成方法制备。产率: 60%; mp: 189 ~ 192℃; 纯度99.63%。ESI-MS ( $m/z$ ): 463.1  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.89 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, Ar-H), 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, Ar-H), 7.75 (t, 1H,

$J = 8.7$  Hz, Ar-H), 7.39 (s, 1H, Ar-H), 4.40 (t, 2H,  $CH_2$ ), 3.81 ~ 4.01 (s, 3H,  $CH_3O$ ), 3.37 (m, 4H,  $CH_2 \times 2$ ), 2.50 (m, 6H,  $CH_2 \times 3$ ), 2.32 (m, 2H,  $CH_2$ )。

#### 4 结论

本研究成功合成4个吉非替尼有关物质, 为吉非替尼原料药质量标准的制订提供依据和参考, 这些有关物质的合成收率均在50%以上, 纯度均在98%以上, 并且所用的原料成本较低。合成有关物质的工艺具有反应条件温和、原料易得、环境友好、节能高效等优点。

#### 参考文献

- [1] AstraZeneca plc (GB). Oncolytic EGF receptor tyrosine kinase inhibitor Iressa<sup>TM</sup> [J]. *Drugs Future*, 2002, 27(4): 339 - 345.
- [2] Zhang H, Zhao JH, Wang H. Synthesis of 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazoline: CN, 200810122242.2 [P]. 2009-04-08.
- [3] Lv TJ, Ouyang QP, Meng XB, et al. Synthesis of gefitinib [J]. *Guangzhou Chem Ind* (广州化工), 2010, 38(12): 154 - 156.
- [4] Xi YY, Zhang QW. Synthesis of gefitinib [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2008, 39(6): 401 - 403.
- [5] Xie LH, Ouyang GP. Process Improvement on the synthesis of gefitinib [J]. *Chin J Synth Chem* (合成化学), 2010, 18(4): 523 - 525.
- [6] Xiao HL, Wang P, Wang YJ, et al. Improved synthesis of gefitinib [J]. *J Ocean Univ China* (中国海洋大学学报), 2010, 40(8): 103 - 106.
- [7] Jin B, Chen GH, Zhou AF, et al. Synthesis of gefitinib [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2005, 36(1): 92 - 94.
- [8] Li XS, Zhang AQ, Huang L. Process for the preparation of gefitinib: CN, 200910192850.5 [P]. 2009-09-30.