

6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮的合成工艺研究

李靖¹, 石玉², 李祎亮², 夏超³, 魏会强³, 宋晓凯^{4*}

1. 中国矿业大学, 江苏 徐州 221116

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与药物发现重点实验室, 天津 300193

3. 天津大学, 天津 300192

4. 淮海工学院 化学工程学院, 江苏 连云港 222005

摘要: 目的 对6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮的合成工艺进行研究。方法 以1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶和香草酸甲酯为起始原料, 经过脱叔丁氧羰基、甲基化、硝化、还原, 最后经Niementowski环合得到。结果 实验总收率约为56%。结论 优化的新工艺减少了反应步骤、降低了制备成本、简化了反应操作条件、提高了产率, 更适合工业化生产。

关键词: 6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮; 硝化; Niementowski 环合

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)02-0129-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.007

Synthesis of 6-methoxy-7-[(1-methyl-4-piperidine)]-4(3H)-quinazolone

LI Jing¹, SHI Yu², LI Yi-liang², XIA Chao³, WEI Hui-qiang³, SONG Xiao-kai⁴

1. China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin, 300193, China

3. Tianjin University, Tianjin 300192, China

4. College of Chemical Technology, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, China

Abstract: Objective To study the synthetic technology of 6-methoxy-7-[(1-methyl-4-piperidine)methoxyl]-4(3H)-quinazolone.

Methods Taking tert-butyl 4-((tosyloxy)methyl)piperidine-1-carboxylate and methyl vanillate as the starting material, target compound was obtained after a series of chemical reactions including stripped tert-butoxy carbonyl, methylation, nitration, reducing reaction, and Niementowski cyclization. **Results** The overall yield was 56%. **Conclusion** The improved procedure could reduce the reaction steps and lower the cost of preparation, simplify the reaction operating conditions, increase the yield, and make it more suitable for the industrial requirements.

Key words: 6-methoxy-7-[(1-methyl-4-piperidine)methoxyl]-4(3H)-quinazolone; nitration; Niementowski cyclization

范德他尼(Vandetanib, ZD6474)为治疗甲状腺癌的快速通道药物, 是一种口服小分子酪氨酸多靶点激酶抑制剂, 能显著抑制血管内皮细胞生长因子受体、上皮生长因子受体、酪氨酸激酶受体等多个靶点, 临床前期试验显示其对胃癌、肝细胞性肝癌、非小细胞肺癌等的增殖、转移有抑制作用^[1-2]。6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮是范德他尼的重要中间体之一, 其合成主要有两条路线, (1)以香草酸甲酯为起始原料, 经苄基保护、硝化、还原、Niementowski 环合得到6-甲氧基-7-

苄氧基-4-喹唑啉酮, 然后脱苄基与1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶反应得到6-甲氧基-7-[(1-叔丁氧羰基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮, 最后经脱叔丁氧羰基、甲基化得到目标化合物^[3]; (2)以2-甲氧基-5-硝基苯酚为起始原料, 与1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶反应, 经过脱叔丁氧羰基保护、4-哌啶的甲基化、硝基氢化还原、氨基乙酰化, 再经过Duff反应在苯环上引入醛基、环和、氧化反应得到目标化合物^[4]。

本实验以1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶和香草酸甲酯为起始原料, 经过脱叔丁氧羰基、

收稿日期: 2012-12-17

作者简介: 李靖(1989—), 男, 研究方向为新药研发。E-mail: lhaolijing@163.com

*通信作者 宋晓凯 E-mail: sxk581214@163.com

甲基化、硝化、还原、Niementowski 环合得到目标化合物。此工艺减少了反应步骤、降低了制备成本、简化了反应操作条件、提高了产率,更适合工业化生产。

1 主要仪器与试剂

JJ500 型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂); X—5 显微熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司); DF—101s 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司); AV400 型核磁共振仪(Bruker 公司)。1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶按文献自制^[3](质量分数 99%), 其他试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 1-叔丁氧羰基-4-((2-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯氧基)甲基)哌啶(1)的制备

500 mL 反应瓶中, 分别加入 118 g 1-叔丁氧羰基-4-对甲苯磺酰氧甲基哌啶、58 g 香草酸甲酯, 取 200 mL DMF 溶解, 固体全溶, 溶液为黄色, 加入 88 g 无水碳酸钾于反应液中, 白色固体不溶。TLC[以石油醚-醋酸乙酯(5:1)展开, $R_f=0.5$]跟踪至反应结束, 停止反应, 滤过, 蒸干滤液得到黄色油状物, 加入 400 mL NaOH 水溶液(1%), 250 mL 醋酸乙酯萃取 4 次, 保留有机层, 无水硫酸镁干燥后蒸干, 80%乙醇重结晶得到白色固体 1 (107 g, 收率 88.4%), 熔点 73~74 °C。¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38 (s, 3H, NCOOCH₃), 1.59~1.34 (m, 4H, Piperidine-CH-2CH₂), 1.91~2.03 (m, 1H, Piperidine-CH), 3.29~3.39 (m, 4H, Piperidine-2CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 2.99~3.02 (d, $J=1.2$ Hz, 2H, Piperidine-CH₂-O), 7.06~7.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Benzene), 7.49 (s, 1H, Benzene), 7.47~7.51 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, Benzene)^[5]。

2.2 1-甲基-4-((2-甲氧基-4-(甲氧羰基)苯氧基)甲基)哌啶(2)的制备

500 mL 反应瓶中, 加入 128 mL 甲酸、107 g 甲醛、43 mL 水, 搅拌下加入 107 g 化合物 1, 白色固体溶解, 升温至 85 °C, 固体全溶, 溶液为黄色。TLC[以甲醇-醋酸乙酯(1:1)展开, $R_f=0.4$]跟踪至反应结束, 停止反应, 蒸干溶剂, 加水和醋酸乙酯萃取, 保留水层, NaOH 调 pH 值至 9 左右, 加 300 mL 醋酸乙酯萃取 2 次, 保留有机层, 无水硫酸镁干燥, 蒸干溶剂, 乙醇重结晶, 得到白色固体 2 (70 g, 收率 85%, 质量分数 99%), 熔点 82~84 °C。¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.58~1.33 (m, 4H, Piperidine-CH-2CH₂), 1.89~2.00 (m,

1H, Piperidine-CH), 2.51~2.41 (m, 4H, Piperidine-2CH₂), 2.28 (s, 3H, NCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, COOCH₃), 3.90~3.91 (d, 2H, $J=0.4$ Hz, Piperidine-CH₂-O), 7.05~7.07 (d, $J=0.8$ Hz, 1H, Benzene), 7.46~7.51 (d, 1H, $J=2$ Hz, Benzene), 8.24 (s, 1H, Benzene)^[6]。

2.3 5-甲氧基-4-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-2-硝基-苯甲酸甲酯(3)的制备

250 mL 反应瓶中, 加入 80 mL 二氯甲烷、40 mL 三氟乙酸, 混合搅拌下加入 70 g 化合物 2, 冰浴条件下, 向反应液中缓慢滴加 10 mL 发烟硝酸, 溶液变为黄色, 同时有黄色气体放出, 并伴有放热, 控制内温小于 8 °C, 冰浴搅拌, TLC[以甲醇-醋酸乙酯(1:2)展开, $R_f=0.8$]跟踪至反应结束, 停止反应, 将反应液倒入冰水中, 加无水碳酸钾调 pH 值至 9 左右, 用 250 mL 醋酸乙酯萃取 4 次, 保留有机层, 无水碳酸钾干燥, 蒸干溶剂, 5 倍量醋酸乙酯重结晶得到黄色固体 3 (71 g, 收率 88.6%), 熔点 117~120 °C。¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.60~1.64 (m, 4H, Piperidine-CH-2CH₂), 1.88~1.99 (m, 1H, Piperidine-CH), 2.2 (s, 3H, NCH₃), 2.80~2.83 (m, 4H, Piperidine-2CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.86~3.90 (d, $J=1.6$ Hz, 2H, Piperidine-CH₂-O), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.96~3.99 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H, Benzene), 7.62 (s, 1H, Benzene)^[6]。

2.4 5-甲氧基-4-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-2-氨基-苯甲酸甲酯(4)的制备

250 mL 反应瓶中, 加入 32 g 化合物 3, 取 80 mL 甲醇溶解, 溶液为黄色, 加入 5 g Pb/C, 通氢气抽真空 3 次, 室温反应, TLC[以甲醇-醋酸乙酯(1:2)展开, $R_f=0.7$]跟踪至反应结束, 停止反应, 滤过, 蒸干溶剂, 得到灰白色固体 4 (25.1 g, 收率 95.5%), 熔点 106~110 °C。¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.26~1.30 (m, 4H, Piperidine-CH-2CH₂), 1.69~1.72 (m, 1H, Piperidine-CH), 2.14 (s, 3H, NCH₃), 2.75~2.77 (m, 4H, Piperidine-2CH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.75~3.77 (d, $J=8$ Hz, 2H, Piperidine-CH₂-O), 6.19 (s, 1H, Benzene), 6.27 (s, 2H, NH₂), 7.22 (s, 1H, Benzene)^[6]。

2.5 6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4(3H)-喹唑啉酮的制备

100 mL 反应瓶中, 加入 17 g 化合物 4、10 g

乙酸甲脒, 取 30 mL 乙醇溶解, 大部分固体不溶, 升温至回流, 固体全溶, 约 1 h 后有大量白色固体析出, TLC[以甲醇-醋酸乙酯(1:2)展开, $R_f=0.5$]跟踪至反应结束, 停止反应, 静置至室温, 滤过, 用少量乙醇洗滤饼, 得到白色固体(16 g, 收率 88.2%), 熔点 143~145 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.34~1.43 (m, 4H, Piperidine-CH-2CH₂), 1.91~1.99 (m, 1H,

Piperidine-CH), 2.30 (s, 3H, NCH₃), 2.41~2.51 (m, 4H, Piperidine-2CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.94~3.96 (d, $J=0.8$ Hz, 2H, Piperidine-CH₂-O), 7.11 (s, 1H, Benzene), 7.44 (s, 1H, Benzene), 7.87~7.89 (d, $J=0.8$ Hz, 1H, NCH), 7.96~8.0 (s, 1H, NH) [6]。

本合成工艺总收率约为 56%, 文献已报道的总收率约为 45%^[3]和 38%^[4]。合成路线见图 1。

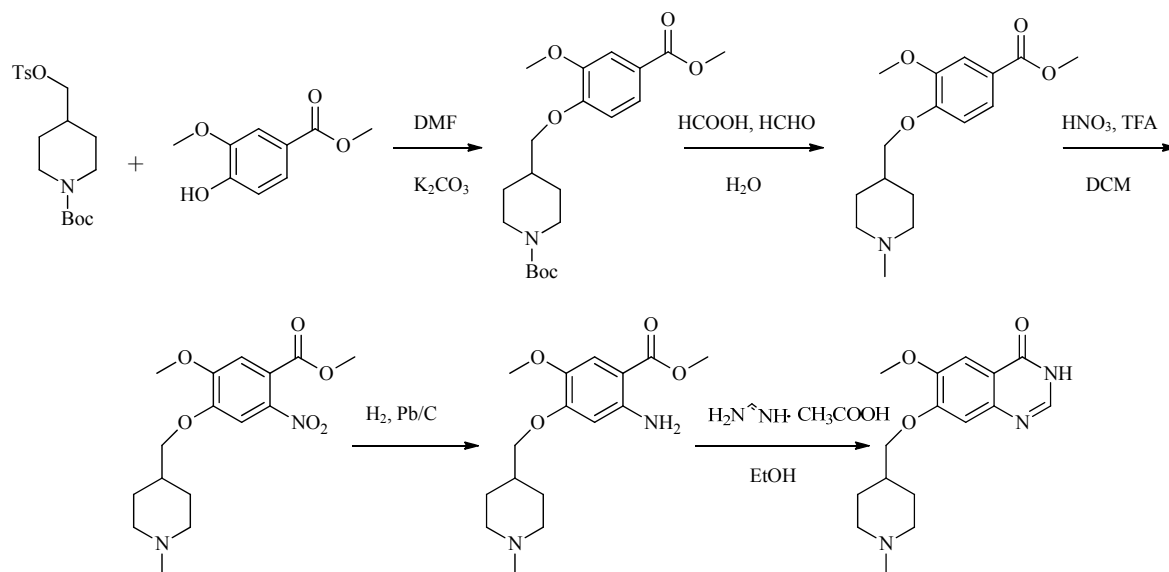


图 1 6-甲氧基-7-[(1-甲基-4-哌啶)甲氧基]-4-(3H)-喹唑啉酮的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of 6-methoxy-7-[(1-methyl-4-piperidine)methoxy]-4-(3H)-quinazolinone

3 讨论

文献报道的合成路线(1)较长, 要进行两步保护与脱保护过程, 增加了合成反应步骤; 路线(2)的反应虽然避开了苯环硝化的过程, 但采用 Duff 反应及氧化反应, 产品收率较低, 此外, 苯环氨基酰化保护、脱保护增加了合成反应步骤, 并且反应所用试剂毒性较大, 不适合工业化制备。

新合成工艺省去了对 7 位苄基保护与脱保护过程, 利用甲酸、甲醛混合溶剂加热条件下一步法完成脱叔丁氧羰基保护、甲基化两步反应, 减少了合成步骤, 节省了时间, 并且提高了产物收率。此外, 新方法各步所使用的试剂均为常规试剂, 该工艺适合工业化制备, 对今后的工业化研究具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] 李 勇. 多靶点抗肿瘤新药: ZD6474 [J]. 癌症进展杂志, 2006, 4(3): 206-210.
- [2] Mross K, Dreves J, Marianne Müller, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of PTK/ZK, a multiple VEGF

receptor inhibitor, in patients with liver metastases from solid tumours [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(9): 1291-1299.

- [3] Thomas G G, Sepehr S, Manouchehr M S. Substituted quinazoline inhibitors of growth factor receptor tyrosine kinases [P]. WO: 2010028254. 2010-11-03.
- [4] Marzaroa G, Guiottoa A, Pastorini G, *et al.* A novel approach to quinazolin-4(3H)-one via quinazoline oxidation: an improved synthesis of 4-anilinoquinazolines [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(4): 962-968.
- [5] Anand N K, Blazey C M, Bowles O J, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase modulators and methods of use [P]. WO: 2005009389, 2005-03-02.
- [6] Seimbille Y, Phelps M E, Czernin J, *et al.* Fluorine-18 labeling of 6,7-disubstituted anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of 18F-Iressa and related molecular probes [J]. *J Labelled Compd Rad*, 2005, 48(11): 829-843.
- [7] Mortlock A A, Keen N J. Therapeutic quinazoline derivatives [P]. WO: 2001021597, 2001-03-29.