

ICS 11.120.10

CCS C15

T/CI

中国 国 际 科 技 促 进 会 团 体 标 准

T/CI XXXX—2023

替沃扎尼的合成方法

Synthesis Method of Tivozanib

2023 - XX - XX 发布

2023 - XX - XX 实施

前言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由武汉迈德森医药科技有限公司提出。

本文件由中国国际科技促进会归口。

本文件起草单位：武汉迈德森医药科技股份有限公司、武汉瑞盈泽生物科技有限公司、武汉格迪泰健康科技有限公司、泰力特医药（湖北）有限公司、武汉凯威斯科技有限公司。

本文件主要起草人：刘明星、熊盼、童庆、肖智心、张亮。

引 言

目前,肿瘤已成为威胁人类健康的主要疾病,临床上治疗肿瘤的治疗方法主要有三种:主要有药物治疗、手术治疗和放射治疗。这些方法虽抑制了部分肿瘤的进一步恶化,但这三种治疗手段的局限性也日渐凸显。肿瘤的药物疗法主要包括化疗药物、中药、生物制品、基因药物和肿瘤靶向治疗。外科手术和放疗时所采用的局部治疗方法,虽然抑制了部分肿瘤的进一步恶化,但是肿瘤定位、转移和过量药物的副作用等问题也限制了它们在临床中的应用。化疗是治疗恶性肿瘤的一种重要方法,但是由于其缺乏对肿瘤的特异性,使药物在体内呈全身性分布,在肿瘤组织内难以达到有效药物浓度,况且自身没有辨别正常细胞与肿瘤细胞的能力,在杀伤肿瘤细胞时会对骨髓、消化道、肝、肾等某些正常组织和细胞带来损害,造成全身毒性反应,例如骨髓抑制等,常常导致了化疗失败,而且多次化疗后所产生的耐药性也使化疗疗效停滞不前,尤其对处于中晚期的癌症,因失去最佳手术时机往往要依赖大剂量化疗来延长患者的生存期,其显著的毒副作用也使患者及家属备受痛苦。抗肿瘤中药历史悠久,疗效确切,但目前还不能彻底治愈肿瘤。生物制品是肿瘤治疗研究的主要领域,主要集中在肿瘤或肿瘤血管靶向药物的研究方向。肿瘤的发生与癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,肿瘤的基因治疗是通过阻断癌基因表达或恢复抑癌基因的功能来抑制肿瘤的发展或恢复肿瘤基因正常表型。肿瘤靶向治疗将治疗作用或药物效应尽量限定在特定的靶细胞、组织或器官内,而不影响正常细胞、组织或器官功能,从而能够提高疗效、减少毒副作用。因此肿瘤靶向治疗方法出现以后,就以其高选择性、低毒性等特点在肿瘤治疗领域发挥着越来越重要的作用。

本文件的发布机构提请注意,声明符合本文件时,可能涉及到抗肿瘤靶向治疗药物 **tivozanib** 的合成方法等相关的专利的使用。

本文件的发布机构对于该专利的真实性、有效性和范围无任何立场。

该专利持有人已向本文件的发布机构承诺,他愿意同任何申请人在合理且无歧视的条款和条件下,就专利授权许可进行谈判。该专利持有人的声明已在本文件的发布机构备案。相关信息可以通过以下联系方式获得:

专利持有人	地址
武汉迈德森医药科技股份有限公司	湖北省武汉市东湖高新技术开发区高新大道 666 号

替沃扎尼的合成方法

1 范围

本文件提供了替沃扎尼的合成方法。
本文件适用于替沃扎尼的合成。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

本文件没有需要界定的术语和定义。

4 替沃扎尼的合成路线

4.1 替沃扎尼的介绍

Tivozanib, 又名AV-951, 无中文名, 化学名为 N-{2-氯-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-N'-(5-甲基-3-异恶唑基)脲, 分子式: $C_{22}H_{19}ClN_4O_5$ 。

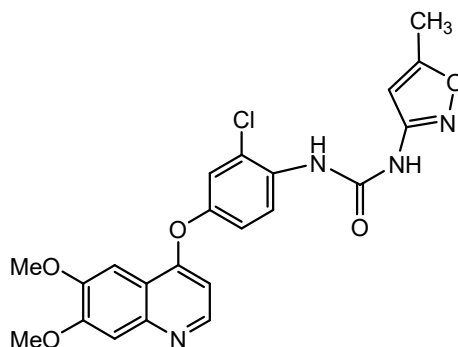


图1 Tivozanib结构式

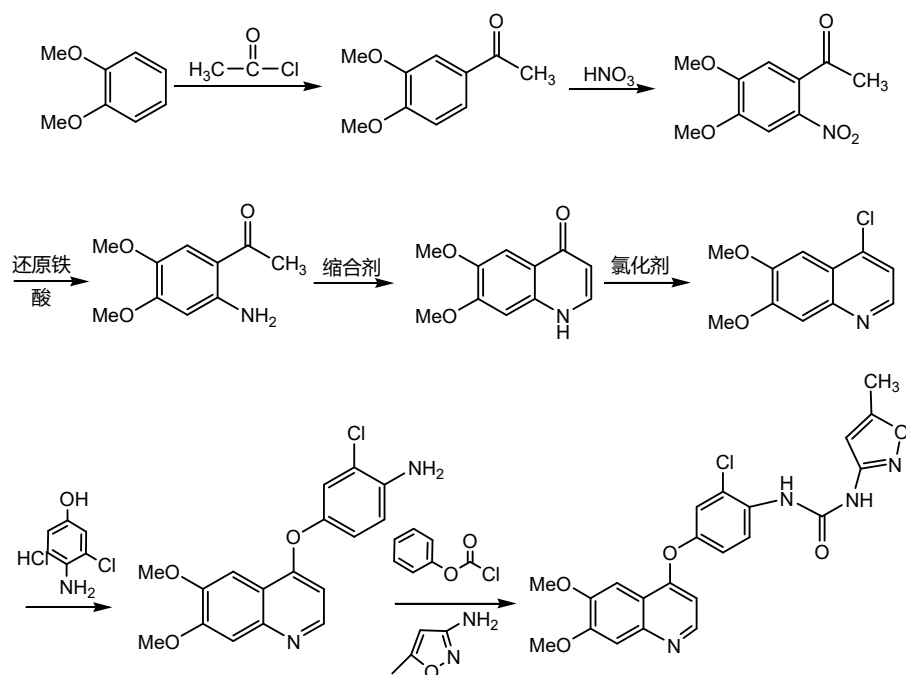


图2 Tivozanib合成路线

4.2 3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮的合成

3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮为第一步合成产品，主要是以邻苯二甲醚为起始原料，发生付克酰基化反应，生成目的产物3,4-二甲氧基苯乙酮，即在路易斯酸无水三氯化铝的催化作用下，芳香性化合物邻苯二甲醚与乙酰氯发生的亲电子取代反应，生成3,4-二甲氧基苯乙酮。然后3,4-二甲氧基苯乙酮在低温的条件下，与浓硝酸发生硝化反应，生成3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮。本反应的合成原料廉价易得，反应条件温和，收率高，该方法是一种适合工业化生产的方法。

4.2.1 实验原料与仪器

4.2.1.1 实验原料

3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮合成过程中使用的实验原料应符合表1的要求。

表1 3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮合成过程中使用的实验原料

原料	原料生产厂家	纯度
邻苯二甲醚	萨恩化学技术（上海）有限公司	AR
无水AlCl ₃	国药集团化学试剂有限公司	AR
乙酰氯	天津市科密欧化学试剂有限公司	AR
氯仿	国药集团化学试剂有限公司	AR
硝酸	国药集团化学试剂有限公司	AR
冰醋酸	国药集团化学试剂有限公司	AR
原料	原料生产厂家	纯度
浓盐酸	开封东大化工有限公司试剂有限公司	AR

4.2.1.2 实验仪器

3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮合成过程中使用的实验仪器应符合表2的要求。

表2 3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮合成过程中使用的实验仪器

仪器名称	规格	生产厂家
电动搅拌	100w	常州国华电器有限公司
显微熔点测定仪	X-5(控温型)	北京泰克仪器有限公司
循环水真空泵	SHZ-D(III)	巩义市英峪予华仪器厂
鼓风干燥箱	GZX—6246	上海博迅实业有限公司医疗设备
电子天平	JY 1001	上海衡平仪器仪表厂
旋转蒸发器	RE-2000	上海亚荣生化仪器厂

4.2.2 实验方法

4.2.2.1 合成路线

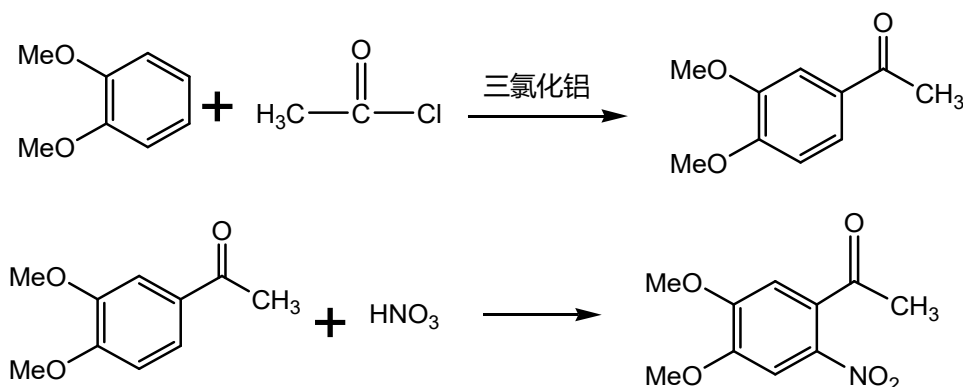


图3 3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮的合成路线

4.2.2.2 化学合成过程

在冰盐浴条件下,在250 ml三口瓶中加入80 ml的氯仿,搅拌,加入22.0 g无水三氯化铝(AlCl_3 , mw:133.5 0.16 mol), 0~10 °C下滴加10.2 g乙酰氯(0.13 mol)和10ml的氯仿的混合溶液,滴完,0~10 °C下滴加13.8 g邻苯二甲醚($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ mw:138.16 0.1 mol)和10ml的氯仿混合溶液,滴完后0~10 °C搅拌6 h,温度控制在10 °C以下。在500 ml烧杯中加入100 g冰和10 ml盐酸,搅拌,将上述反应液流加于搅拌的烧杯中,搅拌30 min。分出下层有机相,上层水层用25 ml的氯仿萃取两次,合并有机相,有机相用50 ml的水萃取3次,分出有机相,减压浓缩有机相,放入冰箱冷却析出白色晶体颗粒,抽滤,得白色晶体颗粒15.13 g, mp48~50 °C (文献熔点48~50 °C), ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ mw:180.20)收率83 %。

0~5 °C条件下在500 ml三口瓶中加入140 ml冰醋酸,搅拌,加入36 g的3,4-二甲氧基苯乙酮,溶解,红褐色,0~5 °C开始滴加60 ml硝酸,控制温度0~10 °C。滴完搅拌30 min,升温至20~25 °C搅拌30 min。在1 L烧杯中加入200 g冰,搅拌,开始缓慢流加上述反应液,有黄色固体析出,加完搅拌1 h,抽滤,滤饼烘干,得36.9 g浅红黄色固体化合物, ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$, FW225.2) m. p. 135~136 °C, 收率82 %。

4.3 6,7-二甲氧基喹啉酮的合成

6, 7-二甲氧基喹啉酮为第二步合成产品,主要是以上一步产品3, 4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮为原料,在酸性条件下,用还原铁还原得到2-氨基-4, 5-二甲氧基苯乙酮。然后在缩合剂条件下,与甲酸乙酯缩合反应得到目的产物6, 7-二甲氧基喹啉酮。关于硝基化合物的还原的方法很多,如铁粉或者锌粉还原,催化加氢还原,硫化钠还原等,但限于实验室的条件因素的制约,我们选择了铁粉还原的方法合成目的产物。本反应的合成原料廉价易得,反应条件温和,收率高,该方法是一种适合工业化生产的方法。

4.3.1 实验原料与仪器

4.3.1.1 实验原料

6, 7-二甲氧基喹啉酮合成过程中使用的实验原料应符合表3的要求。

表3 6, 7-二甲氧基喹啉酮合成过程中使用的实验原料

原料	原料生产厂家	纯度
冰醋酸	开封东大化工有限公司试剂有限公司	AR
碳酸钠	国药集团化学试剂有限公司	AR
还原铁粉	国药集团化学试剂有限公司	AR
甲醇	国药集团化学试剂有限公司	AR
甲酸乙酯	天津市科密欧化学试剂有限公司	AR
二环己基碳二亚胺	淄博富喜尔化学有限公司	AR
浓盐酸	国药集团化学试剂有限公司	AR

4.3.1.2 实验仪器

6, 7-二甲氧基喹啉酮合成过程中使用的实验仪器应符合表4的要求。

表4 6, 7-二甲氧基喹啉酮合成过程中使用的实验仪器

仪器名称	规格	生产厂家
电动搅拌	100w	常州国华电器有限公司
电子调温电热套	98-1-B型	天津市泰斯特仪器有限公司
显微熔点测定仪	X-5控温型	北京泰克仪器有限公司
质谱仪	WG2ABK-HS	美国Agilent公司
循环水真空泵	SHZD(III)	巩义市英峪予华仪器厂
鼓风干燥箱	GZX-6246	上海博迅实业有限公司医疗设备
电子天平	JY1001	上海衡平仪器仪表厂
旋转蒸发器	RE-2000	上海亚荣生化仪器厂

4.3.2 实验方法

4.3.2.1 合成路线

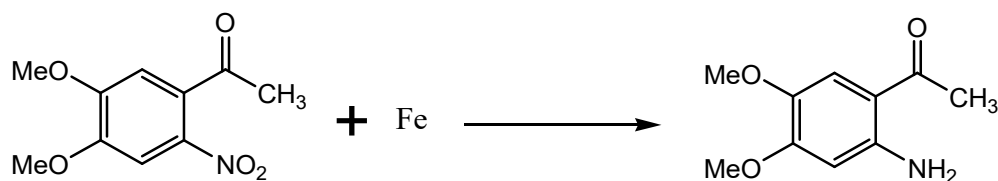




图4 6,7-二甲氧基喹啉酮的合成路线

4.3.2.2 化学合成过程

在250 ml三口瓶中加入36 ml水,7 g(0.125 mol)还原铁粉,快速搅拌,加入18 ml冰醋酸,测PH=3.5~5,升温,回流1 h,缓慢加入5.6 g的3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮,加完搅拌6 h,反应完碳酸钠调PH=9~10,搅拌30 min,趁热抽滤,抽干,滤液冷却固体,抽滤,滤饼烘干得黄色固体化合物7 g。(C₁₀H₁₃NO₃, FW195.22), m. p. 106~108 °C(文献熔点108~109 °C),收率96 %。

在500 ml三口瓶中加入33.7 g的2-氨基4,5-二甲氧基苯乙酮,150 ml甲醇,搅拌,加入41.2 g二环己基碳二亚胺,20~25 °C搅拌1 h。0~10 °C滴加85.8 g甲酸乙酯,滴完20~25 °C搅拌3 h。抽滤,滤饼用水洗。滤饼干燥,得到白色化合物35.2 g。m. p. 131.4~134.4 °C(文献熔点124~125 °C),收率81.5 %。

4.4 4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉的合成

4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉为第三步合成产品,主要是以上一步产品6,7-二甲氧基-4-喹啉酮为原料,在氯化剂条件下氯化反应得到目的产物4-氯-6,7-二甲氧基喹啉。然后在强碱条件下,与4-氨基-3-氯苯酚盐酸盐缩合加成反应得到目的产物4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉。本反应的合成原料廉价易得,反应条件温和,收率高,该方法是一种适合工业化生产的方法。

4.4.1 实验原料与仪器

4.4.1.1 实验原料

4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉合成过程中使用的实验原料应符合表5的要求。

表5 4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉合成过程中使用的实验原料

原料	原料生产厂家	纯度
甲苯	国药集团化学试剂有限公司	AR
三氯氧磷	国药集团化学试剂有限公司	AR
碳酸氢钠	国药集团化学试剂有限公司	AR
4-氨基-3-氯苯酚盐酸盐	萨恩化学技术(上海)有限公司	AR
无水碳酸钾	国药集团化学试剂有限公司	AR
甲醇	国药集团化学试剂有限公司	AR
N,N-二甲基甲酰胺	国药集团化学试剂有限公司	AR

4.4.1.2 实验仪器

4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉合成过程中使用的实验仪器应符合表6的要求。

表6 4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉合成过程中使用的实验仪器

仪器名称	规格	生产厂家
------	----	------

电动搅拌	100w	常州国华电器有限公司
显微熔点测定仪	X-5控温型	北京泰克仪器有限公司
电子调温电热套	98-1-B型	天津市泰斯特仪器有限公司
质谱仪	WG2ABK-HS	美国Agilent公司
循环水真空泵	SHZ-D(III)	巩义市英峪予华仪器厂
鼓风干燥箱	GZX-6246	上海博迅实业有限公司医疗设备
电子天平	JY1001	上海衡平仪器仪表厂

4.4.2 实验方法

4.4.2.1 合成路线

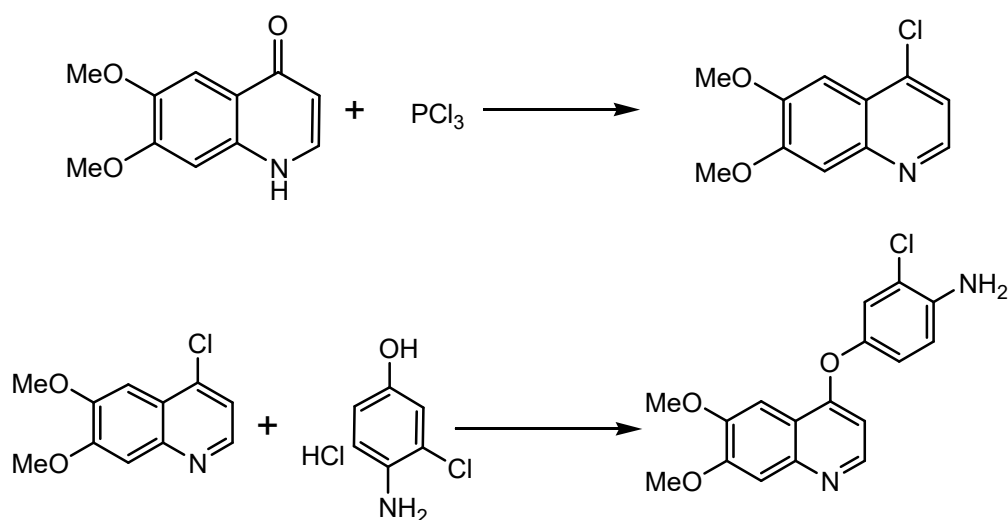


图5 4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉的合成路线

4.4.2.2 化学合成过程

在 250 ml 的三口瓶中加入 100 ml 甲苯, 10.6 g (0.052 mol) 6,7-二甲氧基-4-喹啉酮, 15 g 三氯化磷, 搅拌, 升温回流 3 h, 0~5 °C 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 搅拌 0.5 h, 抽滤, 滤饼用 100 ml 水洗, 干燥得灰白色化合物 10.4 g, 收率 97 %, ($C_{11}H_{11}NO_3$, FW205.21) m. p. 131.4~134.4 °C (文献熔点 139~140 °C 英文文献熔点为 130~131 °C)。

在 250 ml 三口瓶中加入 60 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺, 9.9 g 的 4-氨基-3-氯苯酚盐酸盐 (0.055 mol), 搅拌, 0~5 °C 加入 14.5 g 碳酸钾 (0.105 mol), 20~25 °C 搅拌 0.5 h。加 8.3 g (0.037 mol) 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉, 115 °C 搅拌 5 h。降温至 20~25 °C 加入 83 ml 水和 83 ml 甲醇, 搅拌 2 h, 抽滤干燥得化合物 7.9 g ($C_{17}H_{15}ClN_2O_3$, FW330.77), 收率为 64.3 %, m. p. 230~233 °C。

4.5 Tivozanib 的合成

Tivozanib 为最终合成产品, 主要是 3-氨基-5-甲基异恶唑与氯甲酸苯酯缩合, 生成 5-甲基异恶唑-3-氨基甲酸苯酯, 然后再与上一步产品 4-[(4-氨基-3-氯苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉发生取代反应得到目的产物 tivozanib。

4.5.1 实验原料与仪器

4.5.1.1 实验原料

Tivozanib合成过程中使用的实验原料应符合表7的要求。

表7 Tivozanib合成过程中使用的实验原料

原料	原料生产厂家	纯度
N,N-二甲基甲酰胺	国药集团化学试剂有限公司	AR
3-氨基-5-甲基异恶唑	阿拉丁试剂有限公司	AR
氯甲酸苯酯	萨恩化学技术（上海）有限公司	AR
甲醇	国药集团化学试剂有限公司	AR

4.5.1.2 实验仪器

Tivozanib合成过程中使用的实验仪器应符合表8的要求。

表8 Tivozanib合成过程中使用的实验仪器

仪器名称	规格	生产厂家
电动搅拌	100w	常州国华电器有限公司
显微熔点测定仪	X-5控温型	北京泰克仪器有限公司
电子调温电热套	98-1-B型	天津市泰斯特仪器有限公司
质谱仪	WG2ABK-HS	美国Agilent公司
超导核磁共振仪	DL-300型	瑞士Bxuker, 公司
循环水真空泵	SHZ-D(III)	巩义市英峪予华仪器厂
仪器名称	规格	生产厂家
鼓风干燥箱	GZX-6246	上海博迅实业有限公司医疗设备

4.5.2 实验方法

4.5.2.1 合成路线

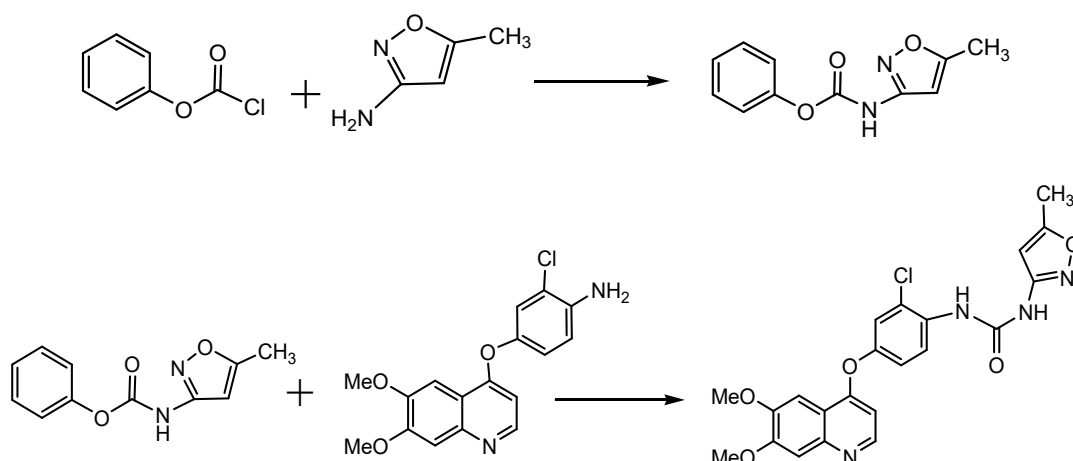


图6 Tivozanib的合成路线

4.5.2.2 化学合成过程

在250 ml的三口瓶中加入50 ml的N, N-二甲基甲酰胺, 7.6 g的3-氨基-5-甲基异恶唑 (0.077 mol), 搅拌, 0~5 °C滴加12 g氯甲酸苯酯 (0.077 mol), 滴完20 °C搅拌3 h。加入1 g (0.051 mol) 4-[(4-氨基-3-苯酚)氧基]-6,7-二甲氧基喹啉, 80 °C搅拌5 h, 降温至0~5 °C, 加入60 ml甲醇和60 ml水, 搅拌, 抽滤, 滤饼干燥得化合物 (C₂₂H₁₉ClN₄O₅, FW454.86) 20.0 g, 收率86.1 %。