抗癌药替沃扎尼的合成研究进展

刘竺云[1,2*] 刘 媛[2] 杨珊珊[2] 沙赟颖[2] 周国春[1]

([1]南京工业大学生物与制药工程学院 南京 211816; [2]泰州职业技术学院药学院 泰州 225300)

摘 要 肾细胞癌(亦称肾癌)是最常见的侵袭性恶性肿瘤之一,对于晚期肾癌,药物治疗尤为关键。小分子靶向新药替沃扎尼是一种口服、强效、高选择性和安全性的 VEGFR 酪氨酸激酶受体抑制剂,具有明显的抗肿瘤及抗血管生成作用,市场应用前景广阔。本文总结了替沃扎尼的合成方法、晶型类别,并讨论了各合成方法的优缺点,为替沃扎尼及其中间体的合成研究和工业化生产提供帮助。

关键词 替沃扎尼 酪氨酸激酶抑制剂 肾细胞癌

Progress in the Synthesis of the Anticancer Drug Tevozanib

Liu Zhuyun[1,2*], Liu Yuan[2], Yang Shanshan[2], Sha Yunying[2], Zhou Guochun[1]

([1] College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, NanJing Tech University, Nanjing, 211816;
[2] Taizhou Polytechnic College, School of Pharmacy, Taizhou, 225300)

Abstract Renal cell carcinoma, also known as renal carcinoma, is one of the most common invasive malignant tumors, and for advanced renal cell carcinoma, drug treatment is particularly crucial. Tivozanib, a small molecule targeted new drug, is an oral, potent, highly selective, and safe VEGFR tyrosine kinase receptor inhibitor with significant anti-tumor and anti angiogenic effects, and has broad market application prospects. This article summarizes the synthesis methods and crystal types of Tivozanib, and discusses the advantages and disadvantages of each synthesis method, providing assistance for the synthesis research and industrial production of Tivozanib and its intermediates.

Keywords Tivozanib, Tyrosine kinase inhibitors, Renal cell carcinoma

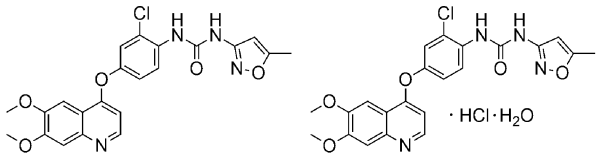
替沃扎尼(Tivozanib,**1**),化学名为 *N*-[2-氯-4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯基]-*N*′-(5-甲基异噁唑-3-基)脲,是由日本协和麒麟(Kyowa Kirin)制药公司首先发现,美国 Aevo Oncology 公司和日本安斯泰来(Astellas)制药公司参与研制。替沃扎尼是一种新型血管内皮生长因子(VEGF)受体酪氨酸激酶抑制剂[1~3]。该药于 2017 年 7 月 3 日获欧洲药品管理局(EMA)批准上市,商品名为 Fotivda®,用于治疗晚期肾细胞癌。该药于 2021 年 3 月 10 日获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于治疗复发性或难治性晚期成人肾细胞癌(Renal cell carcinoma,RCC)[4~6]。替沃扎尼几乎不溶于水,在酸、乙醇和甲醇水溶液中溶解度低,故替沃扎尼以盐酸盐一水合物(**2**)的形式使用,其为白色至浅棕色粉末。临床研究表明,替沃扎尼能够阻断所有 3 种 VEGFR(包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3)受体活性,IC_{50} 值分别为 0.21、0.16 和 0.24 nmol/L,远远优于其他 VEGFR 抑制药如索拉非尼、舒尼替尼和帕唑帕尼等;替沃扎尼还能抑制包括原癌基因 c-kit 的其他激酶[5,6]。因此,替沃扎尼作为一种治疗肾癌(Renal carcinoma,RC)新药而广受关注[7]。

替沃扎尼自 21 世纪被发现以来,药物研发者对其合成方法进行了深入研究,国内外文献中有关该药合成路线较多,本文对其进行归纳、总结,

* 联系人,**刘竺云** 男,副教授,主要从事药物合成研究。E-mail: 1401507302@qq.com

江苏省第六期“333 高层次人才培养工程”第三层次人才项目、2023 年江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究项目(23KJD350004)、2021 年泰州市科技支撑计划(社会发展)项目(SSF20210034)和 2022 年泰州职业技术学院院级重点科研项目(TZYKYZD-22-2)资助

2023-06-12 收稿,2023-08-05 接受



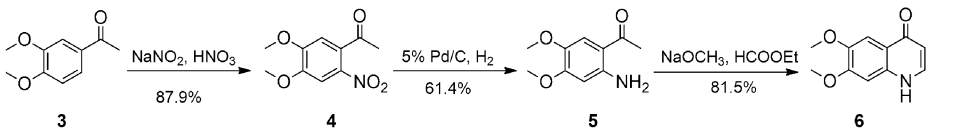
图式 1 替沃扎尼和替沃扎尼盐酸盐一水合物的化学结构

Scheme 1 The chemical structure of Tivozanib and Tivozanib hydrochloride monohydrate

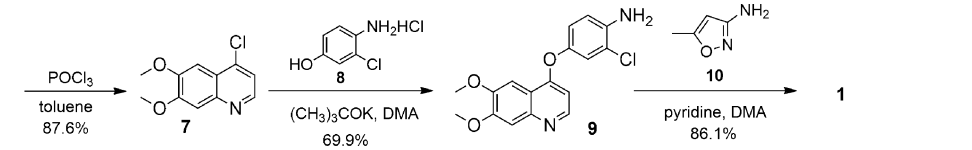
以期为替沃扎尼的进一步合成研究及工业化生产提供帮助和参考。

1 以 3,4-二甲氧基苯乙酮(3)为原料

2002 年 Matsunaga 等[8]以 3,4-二甲氧基苯乙酮(**3**)为起始原料,经浓硝酸/亚硝酸钠硝化反应得到 3,4-二甲氧基-6-硝基苯乙酮(**4**),在 5%钯碳和氢气存在下还原得到 2-氨基-4,5-二甲氧基苯乙酮(**5**),在甲醇钠和甲酸乙酯体系发生加成消除得到 6,7-二甲氧基-4-喹啉酮(**6**),利用三氯氧磷氯化反应得到 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉(**7**),在叔丁醇钾存在下与 4-氨基-3-氯苯酚盐酸盐(**8**)缩合得到 2-氯-4-[(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基]苯胺(**9**),最后在氯甲酸苯酯存在下与 3-氨基-5-甲基异噁唑(**10**)发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 1)。整条路线共有 6 步,总收率约 23.2%。该路线合成中使用到亚硝酸钠具有毒性和致癌性,三氯氧磷毒性较大,整体收率偏低。



(1)

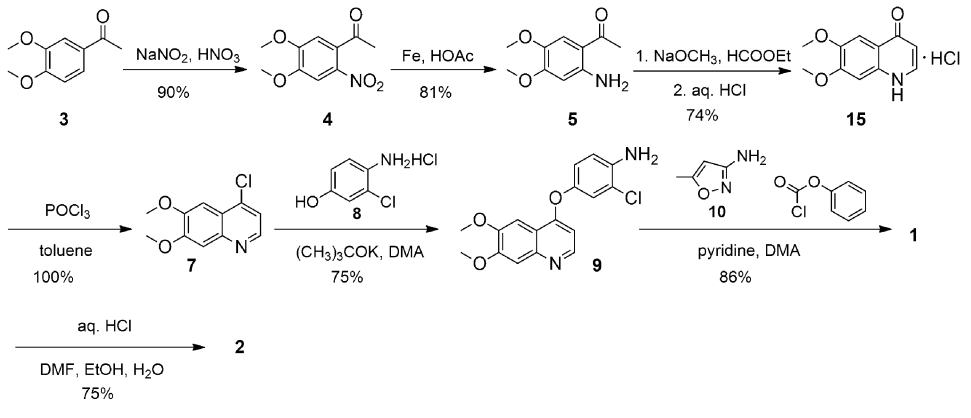


(2)

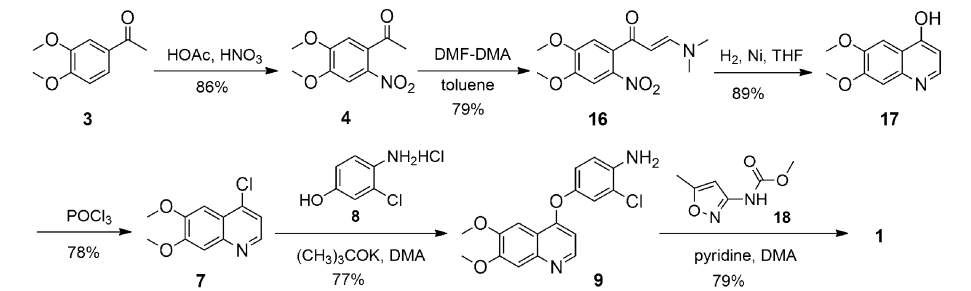
2001 年、2005 年,Kubo 等[9,10]提出以化合物 **5** 在碱(甲醇钠)存在下与甲酸酯(甲酸乙酯)反应得到化合物 **6**,再经过三氯氧磷反应得到化合物 **7**,再与 4-氨基-3 氯苯酚(**11**)在碱(氢化钠)存在下缩合得到化合物 **9**[9,10];或者化合物 **7** 先与 3-氯-4-硝基苯酚(**12**)缩合反应得到 4-(3-氯-4-硝基苯氧基) -6,7-二甲氧基喹啉(**13**),再在氢氧化钯碳或者钯碳存在下加氢还原得到化合物 **9**,最后化合物 **9** 与 3-异氰基-5-甲基异噁唑(**14**)反应得到目标物 **1**[9];或者在碱、三光气存在下与化合物 **10** 酰胺化反应得到目标物 **1**[9](式 2)。该路线第二步中三氯氧磷毒性较大,第三步用到的氢化钠比较危险,价格昂贵,最后一步使用到毒性较大的三光气,整体不适合工业化生产。

2013 年,府莹等[11]同样是以化合物 **3** 为起始原料,经硝化反应得到化合物 **4**,利用铁粉还原得到化合物 **5**,在甲醇钠存在下与甲酸乙酯环合并

以盐酸酸化得到 6,7-二甲氧基-4-喹啉酮盐酸盐(**15**),再经三氯氧磷氯化得到化合物 **7**,与化合物 **8** 缩合得到化合物 **9**,最后在氯甲酸苯酯存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 3)。整条路线共有 6 步,总收率约 34.8%。同时还研究了目标物 **1** 在 DMF、乙醇和水混合溶液中与盐酸成盐,得到盐酸替沃扎尼一水合物(**2**)(式 3),收率 75%。该路线相比较于 Matsunaga 的路线改变了硝基还原条件、环合反应后形成盐酸盐,整体反应收率提高了 11.6 个百分点。



(3)



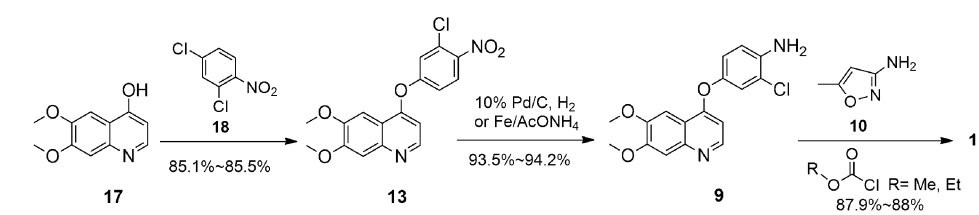
(4)

2016 年,朱春平等[12]以化合物 **3** 为起始原料,经硝化反应得到化合物 **4**,在 *N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛(DMF-DMA)和甲苯的混合溶液中缩合得到 1-(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(**16**),利用雷尼镍和氢气还原反应得到 6,7-二甲氧基喹啉-4-醇(**17**),再经三氯氧磷氯化得到化合物 **7**,与化合物 **8** 缩合得到化合物 **9**;化合物 **10** 与吡啶存在下与氯甲酸甲酯酰化反应得到(5-甲基异噁唑-3-基)氨基甲酸甲酯(**18**);化合物 **9** 与化合物 **15** 酰化反应得到目标物 **1**(式 4)。整条路线共有 6 步,总收率约 28.7%。该路线相比较 Matsunaga 的路线也改变了环合和还原反应的方法和思路,整体收率提高了 5.5 个百分点。

2　以 4-羟基-6,7-二甲氧基喹啉(17)为原料

2013 年,蔡建萍等[13]以 4-羟基-6,7-二甲氧基喹啉(**17**)为起始原料,在碱性环境下与 2,4-二氯硝基苯(**18**)发生缩合反应得到 4-(3-氯-4-硝基苯氧基)-6,7-二甲氧基喹啉(**13**),再利用铁粉还原硝基得到化合物 **9**,最后在氯甲酸甲酯存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 5)。整条路线共有 3 步,总收率约 69.9%~70.9%。该路线反应条件温和,成本低且收率高,适合工业化生产。

2021 年,陈程等[14]先利用化合物 **18** 在-78℃氮气氛、三氟甲磺酸酐存在下与二苯并[*b*,*d*]噻



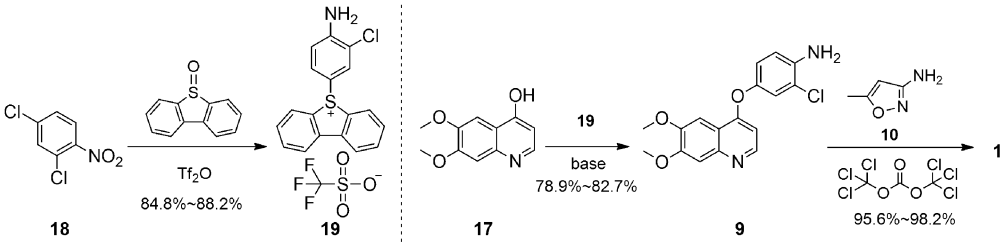
(5)

吩 5-氧化物缩合反应得到三氟甲磺酸 5-(4-氨基-3-氯苯基)-5*H*-二苯并[*b*,*d*]噻吩-5-鎓盐

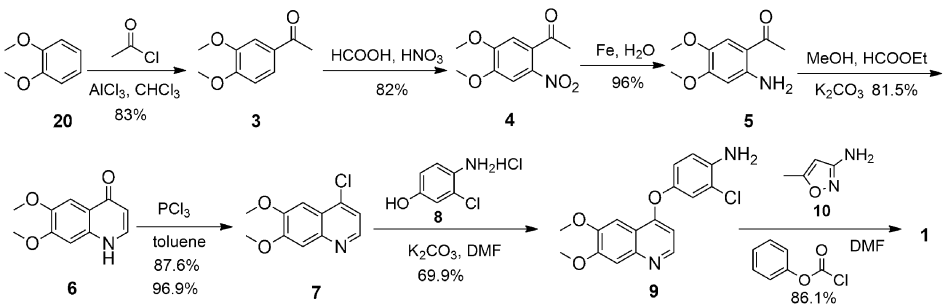
(**19**),然后以化合物 **17** 为起始原料在无机碱存在下与化合物 **19** 缩合得到化合物 **9**,最后在三光气存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 6)。整条路线共 3 步,总收率约 64.0%~71.6%。该路线中第二步需要柱层析,第三步使用到毒性较大的三光气,均不利于工业化生产。

3 以 1,2-二甲氧基苯(20)为原料

2011 年,刘明星等[15,16]以 1,2-二甲氧基苯(**20**)为起始原料,通过傅克酰基化得到化合物 **3**,硝化反应得到化合物 **4**,利用铁粉还原反应得到化合物 **5**,与甲酸乙酯发生加成消除反应得到化合物 **6**,与三氯化磷发生氯化反应得到化合物 **7**,与化合物 **8** 发生缩合反应得到化合物 **9**,最后在氯甲酸苯酯存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 7)。整条路线共有 7 步,总收率约 28%。该路线相较于 Matsunaga 的路线优化了反应条件,合成原料廉价易得,反应条件温和,成本低且收率较高,具有工业化前景。



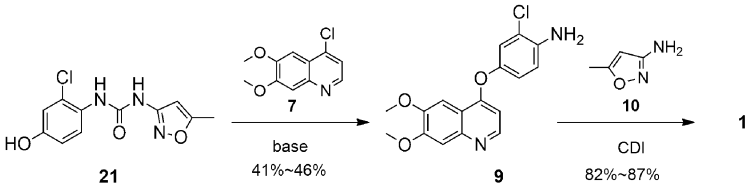
(6)



(7)

4 以 1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲(21)为原料

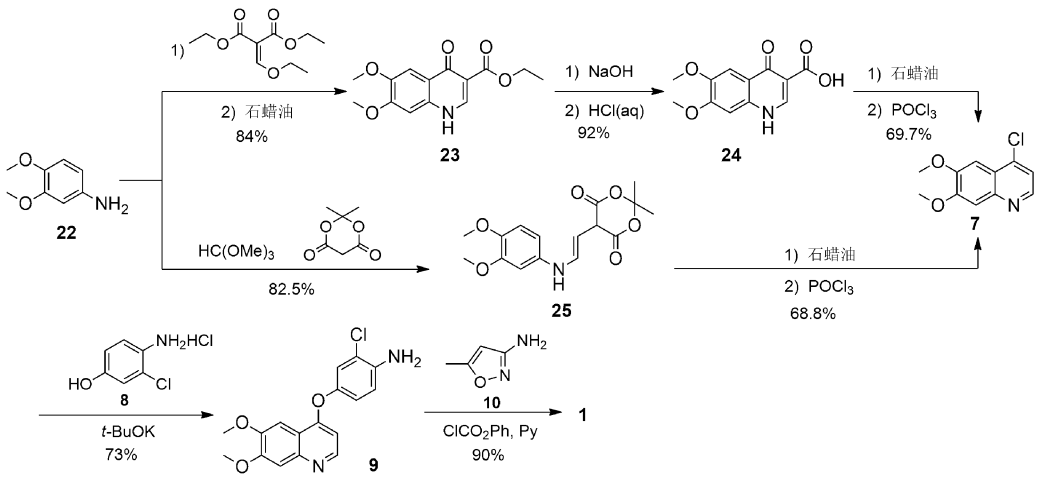
2017 年,刘明星[17]以 1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲(**21**)为起始原料,在碱性条件下与化合物 **7** 发生缩合反应得到化合物 **9**,最后在 *N*,*N*'-羰基二咪唑(CDI)存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 8)。整条路线仅有 2 步,总收率约 33.6%~40.0%。但是,该路线两步均需要柱层析纯化,整体收率偏低,不适合工业化生产。



(8)

5 以 3,4-二甲氧基苯胺(22)为原料

2013 年,王京等[18]以 3,4-二甲氧基苯胺(**22**)为起始原料通过两条路线合成化合物 **7**:路线一是与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯发生取代、环合反应得到 6,7-二甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯(**23**),酯水解后经酸化反应得到 6,7-二甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(**24**),经石蜡油加热处理后与三氯氧磷发生氯化反应得到化合物 **7**(式 9);路线二是与米氏酸、原甲酸三甲酯反应得到 5-(3,4-二甲氧基苯胺基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮(**25**),同样经石蜡油加热环合反应后再与三氯氧磷发生氯化反应得到化合物 **7**。化合物 **7** 与化合物 **8** 在碱性条件下醚化反应得到化合物 **9**,最后在氯甲酸苯酯存在下与化合物 **10** 发生酰胺化反应得到目标物 **1**(式 9)。路线一共有 5 步,总收率约 35.2%,路线二共有 4 步,总收率约 37.4%。该路线相较于 Matsunaga 等的路线避免使用了浓硝酸、贵金属催化剂,原料价廉易得,整体收率提高了约 12.0~



(9)

14.2 个百分点。

6 替沃扎尼酸性盐及其晶型

同一药物的不同晶型在溶解度、溶解速度、洁净度、结晶形态和稳定性等方面存在差异,而且在加工、结晶、处理、压力稳定性和给药方面具有一定影响。上市商品 Fotivda 属于替沃扎尼(**1**)的盐酸盐一水合物,即盐酸盐晶型Ⅰ[8],因此研发更适合临床应用的新晶型对于药物开发具有重大意义(见表 1)[8,19]。

表 1 替沃扎尼晶型种类及制备方法

Tab. 1 Types of crystal forms and preparation methods of Tivozanib

晶型种类	制备方法
盐酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于 DMF,加入浓盐酸、乙醇、水后结晶
盐酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于 DMF,加入浓盐酸、1-丙醇后结晶
盐酸盐晶型Ⅲ	化合物 **1** 溶于 1-丁醇,加入浓盐酸后结晶
硝酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入 70%硝酸,再经过甲醇和水重结晶
硝酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入 70%硝酸,再加入 DMF、乙酸乙酯结晶
硫酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入 98%硫酸,再加入乙腈和水重结晶
硫酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入 98%硫酸,再加入 DMF 重结晶
甲磺酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入甲磺酸得到粗品,再依次加入 DMF、乙腈后结晶
甲磺酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入甲磺酸得到粗品,再加入乙醇后结晶
甲磺酸盐晶型Ⅲ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入甲磺酸得到粗品,再加入 DMF 后结晶
甲磺酸盐晶型Ⅳ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入甲磺酸得到粗品,再加入乙腈和甲醇后结晶
甲磺酸盐晶型Ⅴ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入甲磺酸得到粗品,再依次加入 DMF、乙酸乙酯后结晶
对甲苯磺酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于乙腈后加入对甲苯磺酸一水合物得到粗品,再加入甲醇和水后结晶
对甲苯磺酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于乙腈后加入对甲苯磺酸一水合物得到粗品,再依次加入 DMF、水后结晶
对甲苯磺酸盐晶型Ⅲ	化合物 **1** 溶于乙腈后加入对甲苯磺酸一水合物得到粗品,再加入甲醇后结晶
马来酸盐晶型Ⅰ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入马来酸得到粗品,再加入甲醇和水后结晶
马来酸盐晶型Ⅱ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入马来酸得到粗品,再加入乙醇后结晶
马来酸盐晶型Ⅲ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入马来酸得到粗品,再加入 DMF 后结晶
马来酸盐晶型Ⅳ	化合物 **1** 溶于甲醇后加入马来酸得到粗品,再依次加入 DMF、乙酸乙酯后结晶

7 结语

替沃扎尼目前是以盐酸替沃扎尼胶囊上市,用于复发性或难治性晚期成人肾癌患者的三线和四线治疗。整体而言,国内外学者对替沃扎尼围绕合成工艺、活性、晶型等方面进行了大量研究,但其部分合成路线还存在一些不足,主要是硝化反应、氯化反应步骤存在试剂毒性较大、污染环境风险高等。因此,替沃扎尼的合成路线还有待进一步优化和改进。总之,替沃扎尼在合成工艺、药理活性、新型类似物开发等[20~24]方面具有潜在的研究意义和经济价值。

参 考 文 献

[1] Campas C, Bolos J, Castaner R, et al. Drugs Future, 2009, 34(10): 793~796.

[2] Eskens F, Jonge M, Bhargava P, et al. Clin. Cancer Res., 2011, 17(22): 7156~7163.

[3] Nosov D A, Esteves B, Lipatov O N, et al. J. Clin. Oncol., 2012, 30(14): 1678~1685.

[4] European Medicines Agency. (2017-08-24). https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fotivda.
[5] Kim E S. Drugs, 2017, 77(17): 1917~1923.
[6] FDA. (2021-03-10). https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tivozanib-relapsed-or-refractory-advanced-renal-cell-carcinoma.
[7] 陈本川. 医药导报, 2021, 40(11): 1609~1615.
[8] Matsunags N, Yashida S, Yoshino A, et al. WO: 2004035572A1.
[9] Kubo K, Sakai T, Nagao R, et al. WO: 2002088110A1.
[10] Kubo K, Toshiyuki S, Shinichi O, et al. J. Med. Chem., 2005, 48: 1359~1366.
[11] 府莹,张庆文. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 26~29.
[12] Zhu C, Mao Y, Wang H, et al. Heterocycles, 2016, 92(10): 1882~1887.
[13] 蔡建萍, 方瑛, 陈曾飞, 等. CN: 104072492 A.
[14] 陈程, 黄祥泉, 范昭泽. CN: 114213405 A.
[15] 刘明星, 胡利修, 吴建宏, 等. CN: 102532116 A.
[16] Liu M X, Hu L X, Wang X W, et al. Adv. Mater. Res., 2012, 396: 1490~1492.
[17] 刘明星. CN: 106967058 A.
[18] 王京, 王亚楼, 覃语燕. 中国医药工业杂志, 2013, 44(6): 541~544.
[19] 刘明星, 孙宏浩, 戴康, 等. CN: 102408418 A.
[20] 王冰. 替沃扎尼对脉冲染料激光诱导的血管再生的作用及机制初探. 吉林大学博士学位论文, 2021.
[21] Guo S, Pang X, Peng L, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(11): 2425~2428.
[22] Gerald H. US: 0337898A.
[23] 郭丽娟. 替沃扎尼和帕唑帕尼通过细胞周期休止抑制甲状腺癌细胞和血管内皮细胞的增殖. 河北北方学院硕士学位论文, 2014.
[24] Jamil M O, Hathaway A, Mehta A. Curr. Oncol. Rep., 2015, 17(6): 24.

(上接第55页)

[74] Mazloomi S K, Sulaiman N. Renew. Sustain. Energy Rev., 2012, 16(6): 4257~4263.
[75] Guban D, Muritala I K, Roeb M, et al. Int. J. Hydrogen Energy, 2020, 45(49): 26156~26165.
[76] Younas M, Shafique S, Hafeez A, et al. Fuel, 2022, 316:123317.
[77] Kothari R, Buddhi D, Sawhney R. Int. J. Hydrogen Energy, 2005, 30(3): 261~263.
[78] Choi Y, Lee W, Na Y. Membranes (Basel), 2021, 11: 822.
[79] Lim J H, Hou J, Chun J, et al. Membranes (Basel), 2022, 12(6): 556.
[80] Borsboom-Hanson T, Holm T, Mérida W. Int. J. Hydrogen Energy, 2022, 47(48): 20705~20717.
[81] Holm T, Borsboom-Hanson T, Herrera O E, et al. Energy Conv. Manage., 2021, 237: 114106.
[82] Singh Aulakh D J, Boulama K G, Pharoah J G. Int. J. Hydrogen Energy, 2021, 46(33): 17084~17096.
[83] Ferrero D, Lanzini A, Santarelli M, et al. Int. J. Hydrogen Energy, 2013, 38(9): 3523~3536.
[84] Yuan J, Li Z, Yuan B, et al. Energies, 2023, 16(6): 2616.
[85] Kai J, Saito R, Terabaru K, et al. J. Electrochem. Soc., 2019, 166(4): F246~F254.
[86] Schalenbach M, Stolten D. Electrochim. Acta, 2015, 156: 321~327.
[87] Bakker M M, Vermaas D A. Electrochim. Acta, 2019, 319: 148~157.
[88] Lohmann-Richters F P, Renz S, Lehnert W, et al. J. Electrochem. Soc., 2021, 168: 114501.
[89] Rocha F, De Radiguès Q, Thunis G, et al. Electrochim. Acta, 2021, 377: 138052.
[90] Rocha F, Proost J. Int. J. Hydrogen Energy, 2021, 46(57): 28925~28935.
[91] Sun J-Z, Li X-T, Bai J, et al. Chin. Phys. B, 2012, 21(5): 055205.
[92] Dobó Z, Palotás Á B. Int. J. Hydrogen Energy, 2016, 41(28): 11849~11856.
[93] Demir N, Kaya M F, Albawabiji M S. Int. J. Hydrogen Energy, 2018, 43(36): 17013~17020.
[94] Dobó Z, Palotás Á B. Int. J. Hydrogen Energy, 2017, 42(9): 5649~5656.
[95] De Radiguès Q, Thunis G, Proost J. Int. J. Hydrogen Energy, 2019, 44(56): 29432~29440.
[96] Lin M-Y, Hourng L-W. Int. J. Energy Res., 2014, 38(1): 106~116.
[97] Vincent I, Choi B, Nakoji M, et al. Int. J. Hydrogen Energy, 2018, 43(22): 10240~10248.