

尼拉帕尼 (Niraparib) 合成研究进展

◆李慧萌 毛璞

(河南工业大学 河南省郑州市 450000)

摘要: 尼拉帕尼(Niraparib)是一种用于治疗卵巢癌的口咽活性(adp-核糖)聚合酶抑制剂。目前关于尼拉帕尼的合成方法报道较少。本文简单介绍了尼拉帕尼的作用机理,并对尼拉帕尼的合成方法进行了综述。

关键词: 尼拉帕尼; 卵巢癌; (adp-核糖)聚合酶抑制剂; 综述

尼拉帕尼^[1] (Niraparib)是由默沙东公司和 Tesaro 公司共同开发的一种聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1/2(PARP-1 和 PARP-2)抑制剂类药物。化学名称为 2-[4-(3S)-3-哌啶基]苯基]-2H-吡唑-7-甲酰胺。2017年3月27日获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,商品名为 Zedua。主要用于复发性上皮卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌的治疗,以及对铂类化疗药物完全或部分响应的成人患者的维持治疗。目前,还未在国内上市。

卵巢癌是一种常见的妇科癌症,全世界每年约 20 万例妇女被诊断为卵巢癌。而且复发率高,且病死率高。据统计,在过去的 10 年间,我国卵巢癌的发病率增长了 30%,死亡率增加 18%,治疗后五年存活率 38.9%。而美国五年存活率达 45.6%,约 30%的卵巢癌患者可以存活 10 年以上。美国的卵巢癌患者之所以存活率高与近年出现的卵巢癌新药密切相关,Niraparib 就是其中的代表药物之一。Niraparib 可阻断涉及修复受损 DNA 的酶,通过阻断该酶,癌细胞内的 DNA 不被修复,导致细胞死亡,并可能导致肿瘤生长的减慢或停止。

国际上第一个 PARP 抑制剂药物是商品 Lynparza,也称为奥拉帕尼(Olaparib)。通过多组数据对比,尼拉帕尼在很多指标上处于优势地位。Niraparib 在美国的上市给卵巢癌患者带来了福音,优良的作用效果大大的增加了癌症患者的存活率。Niraparib 通过对细胞中两种基因的不同的抑制效果进行疾病治疗,从而增加癌症患者的存活几率。本文对 Niraparib 的合成方法进行综述。

1 Niraparib 的合成研究

1.1 Philip Jones 的合成路线

2009 年,Philip Jones 等报道了一条以 3-吡啶硼酸和 3-甲基-2-硝基苯甲酸甲酯为原料合成 Niraparib 的合成路线。在该路线中,有两种获得 Niraparib 的途径,途径一是先通过对外消旋 3-(4-氨基苯基)哌啶进行拆分,将拆分得到的目的中间体继续反应得到 Niraparib,该途径的综合收率仅为 3%。;途径二是先合成目标产物的外消旋体,之后通过手性柱进行分离获得 Niraparib,该途径的综合收率为 8.5%。

Philip Jones 报道的两种方案分别以 3%和 8.5%的收率得到 Niraparib。途径一通过 6 步反应,总收率 3%。该方案不仅在反应过程中使用贵金属钯,而且反应过程中需要加压加氢还原反应,对设备要求较高加大了工业生产的危险,另外,采用 L-酒石酸进行拆分得到的手性对映体过量值仅大于 82%,且在环化过程中使用 NaN₃,大大增加了工业生产的风险。途径二通过手性柱分离明显提高了 Niraparib 的收率。然而仅在分离 Niraparib 上进行改进,途径一中的弊端仍然存在。因此,更高产率的、更温和的合成方案成为 Niraparib 大批量生产亟待解决的问题。

1.2 Debra J. Wallace 的合成路线

2011 年,Debra J. Wallace^[13]等在 Philip Jones 报道的合成路线的基础上,对 Philip Jones 报道的合成路线中的多步进行改进优化,提出了另外两种获取 Niraparib 的路线。

1.2.1 Debra J. Wallace 的方案一

Debra J. Wallace 的改进方案一中,主要从以下三个方面进行了改进,①: (S)-3-(4-氨基苯基)哌啶(4b)的合成;②: 3-甲基-2-硝基苯甲酸甲酯(5b)的合成;③: 化合物 4b 和化合物 5b 的环合。对于化合物 4b 的合成。为了提高 Suzuki 偶联的效率,使用催化效果更好的 PdCl₂(dppf),使偶联产率从 Philip Jones 方案中的 60%提高到了 79%,而且使用价格相对廉价的 1-溴-4-硝基苯代替 1-碘-4-硝基苯,节约了合成成本。

通过对一系列酸性拆分剂进行筛选,发现外消旋的 3-(4-氨基苯基)哌啶(3b)与二苯甲酰基-L-酒石酸(L-DBT)形成的 1:2 双盐溶解度存在一些差异,于是选用二苯甲酰基-L-酒石酸代替 L-酒石酸进行拆分。选用二苯甲酰基-L-酒石酸进行拆分使得产率从 Philip Jones 提出的拆分方案的 20%提高到了 25%,ee 值也由大于 82%提高到了 95%。

对于化合物(5a)的合成。他们设计了另外一条合成路线,该

路线避免了溴代反应需要色谱分离纯化及产率较低的问题。将 3-甲基-2-硝基苯甲酸甲酯(10b)与 DMA-DMF 溶解在 DMF 中于 130℃下反应,得到(E)-3-(2-(二甲基氨基)乙烯基)-2-硝基苯甲酸甲酯(11b)。化合物 11b 用高碘酸钠在水/DMF 中氧化,从 EtOAc 中结晶后得到化合物 5b。该合成路线使得化合物 5b 总收率由 Philip Jones 方案的 25%提高到了 56%。

对于 Niraparib 的转化。通过对化合物 6b 与 NaN₃ 形成过渡化合物 7b 反应的优化,开发出了可以安全大规模运行的反应。在碱性条件下使用 2,6-二甲基吡啶和氮气吹扫进行,避免形成浓度高于 10%的爆炸性气体混合物。通过热分析将反应温度提高到 110℃,而且将叠氮化物的使用量减少到了 1.0 当量。另外,由于反应中有少量的酯发生水解,因此使用 NaOH 的 THF 溶液将产物完全水解,得到化合物 8b。通过对 API 最终形式的考察实验发现 Niraparib 的对甲苯磺酸盐稳定且不吸潮。因此,以 Niraparib 的对甲苯磺酸盐作为最终产物,ee 为 95%。通过对合成路线中间过程的优化,对比于 Philip Jones 的合成路线,优化后的路线不但在成本上具有优势,而且 Niraparib 总收率也从 Philip Jones 设计的途径一的 3%提高到了 6%。Debra J. Wallace 对 Philip Jones 途径一的优化,提高了 Niraparib 的总收率,节约了成本。但是,并没有规避 NaN₃ 用于工业生产带来的潜在威胁。因此,该方案用于工业生产仍然存在较大的安全隐患。

1.2.2 Debra J. Wallace 的方案二

Debra J. Wallace 报道的第二种改进方案是使用手性柱对外消旋 N-Boc-3-(4-氨基苯基)哌啶(4c)进行手性拆分。相比于 Philip Jones 报道的手性柱拆分方案,Debra J. Wallace 报道的方案更具有经济价值和使用价值。Debra J. Wallace 报道的方案选择拆分的对象是外消旋的中间体,而 Philip Jones 报道的手性柱拆分方案中拆分对象是外消旋的 Niraparib。二者相比 Debra J. Wallace 报道的方案更节省原料,更节省成本。而且 Debra J. Wallace 报道的方案在 Niraparib 总收率上也更具优势,该方案使 Niraparib 总收率从 Philip Jones 提出的途径二的 8.5%提高到了 11%。虽然该方案在 Niraparib 的收率上取得了较大的进步,但是在环化过程中仍然使用了具有危险性的 NaN₃,而且手性柱填充材料较为昂贵,手性柱拆分也会造成大量溶剂的浪费,增加工业生产的成本。

1.3 Cheol K. Chung 的合成路线

2014 年,Cheol K. Chung 等报道了一种 Niraparib 合成方案。该方案不是对现有的合成方案的优化,而是一种新的合成方法。该方案主要特征是将 1-H-吡唑-7-叔丁酰胺(2d)和 (S)-N-Boc-3-(4-溴苯基)哌啶(3d)作为两个单独的部分进行合成,然后再在控制区域选择性的条件下完成 C-N 偶联且得到 Niraparib。根据官能团的大小对 C-N 偶联的区域选择性影响选择化合物 2d 进行 Niraparib 合成。通过两种酶促催化方案完成化合物 3d 的合成,化合物 2d 以 1-H-吡唑-7-羧酸(1d)为原料经过 2 步反应得到。然后,化合物 3d 与化合物 2d 进行 C-N 偶联得到 (S)-3-(4-(7-(叔丁基氨基甲酰基)-2H-吡唑-2-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4d)。化合物 4d 经过水解与脱保护之后与对甲苯磺酸反应得到 Niraparib 的对甲苯磺酸盐。该方案 Niraparib 的最高收率为 34%,该方案将 Niraparib 的合成转化为两个中间体的合成,避免了以往路线中形成吡唑环时 NaN₃ 的使用,使得反应条件更加温和,生产更加安全。但是,该方案将 Niraparib 的合成转化吡唑和手性 3-苯基哌啶两个中间体的合成,因此两个中间体的合成也成为了该方案在工业生产中推广的关键。

综合分析,Philip Jones 的合成方案中两种途径分别以 3%和 8.5%的收率获得 Niraparib。该合成方案产率较低,且使用原料成本较高,而且在合成中使用了极具危险性的 NaN₃,增加了工业生产的风险。通过 Debra J. Wallace 对 Philip Jones 方案优化,使 Niraparib 总收率分别提高到了 6%和 11%。尽管 Debra J. Wallace 的改进方案在 Niraparib 总收率上有明显提高,而且降低了成本,但是 NaN₃ 用于工业生产的风险仍然纯在。Cheol K. Chung 合成路线避免具有危险性的 NaN₃,而且将 Niraparib 的合成收率将提高 34%,相比之前的合成方案,该方案有较大突破,同时也将 Niraparib 的合成转化为手性 3-苯基哌啶中间体和吡唑中间体的合成。因此,Cheol K. Chung 合成路线具有较大的优势,适宜于工业生产。相信随着科学技术的发展一定会有更多环保,高效的合成路线,降低 Niraparib 的生产成本,造福人类。