

doi: 10.11830/ISSN.1000-5013.201704014



# 奥拉帕尼的合成工艺改进

李贝贝<sup>1,2</sup>, 邱飞<sup>1,2</sup>, 王立强<sup>1,2,3</sup>

(1. 华侨大学 分子药物研究院, 福建 泉州 362021;

2. 华侨大学 生物医学学院, 福建 泉州 362021;

3. 广州优米健医药科技有限公司, 广东 广州 510050)

**摘要:** 对奥拉帕尼的合成工艺进行改进,采用邻羧基苯甲醛与亚磷酸二甲酯反应得到磷叶立德,然后,与 2-氟-5-甲酰基苯腈进行 Wittig-Horner 反应、水解和环合反应制得关键中间体化合物 6. 化合物 6 制成酰氯后与 4-环丙基羰基哌嗪反应制得奥拉帕尼,产物结构经高分辨质谱,核磁共振氢谱和碳谱等确证. 对磷叶立德的制备、Wittig-Horner 反应和酰化反应等进行了工艺优化. 结果表明:5 步反应总收率为 38.9% (以邻羧基苯甲醛计),比文献报道略高;改进后的工艺降低反应成本,缩短反应时间,简化操作.

**关键词:** 磷叶立德; 邻羧基苯甲醛; 亚磷酸二甲酯; Wittig-Horner 反应; 酰化反应

**中图分类号:** R 914.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-5013(2017)04-0521-04

## Improved Synthesis of Olaparib

LI Beibei<sup>1,2</sup>, QIU Fei<sup>1,2</sup>, WANG Liqiang<sup>1,2,3</sup>

(1. Institutes of Molecular Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

2. School of Biomedical Science, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;

3. Guangzhou Youmijian Pharmaceutical Technology Company Limited, Guangzhou 510050, China)

**Abstract:** The synthesis process of olaparib was improved. Olaparib was synthesized including 2-carboxybenzaldehydereacting with dimethyl phosphonate to get phosphorus ylide, Wittig-Horner reaction with 2-fluoro-5-cyanobenzaldehyde, hydrolyzation, cyclization to get the key intermediate 6, chloroformylation and reaction with 4-cyclopropyl carbonyl piperazine. The structure was confirmed by HRMS, <sup>1</sup>H NMR, and <sup>13</sup>C NMR. The process was improved including the preparation of phosphorus ylide, Wittig-Horner reaction and acylation. The result showed that the yield of the 5 steps was 38.9% (2-carboxybenzaldehyde as a benchmark) which is a little higher than the yield reported in literature; the improved process has lowered the cost, shortened the reaction time and simplified the operation.

**Keywords:** phosphorus ylide; dimethyl phosphonate; 2-carboxybenzaldehydereacting; Wittig-Horner reaction; acylation

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,在致命的妇科肿瘤中名列第 5<sup>[1]</sup>. 卵巢癌发生与肿瘤易感基因 BRCA1 和 BRCA2 发生突变密切相关<sup>[2]</sup>,这两个基因发生突变即可导致个体发生卵巢癌和乳腺癌的风险高达 80%<sup>[3]</sup>. 奥拉帕尼(Olaparib,AZD2281,1)是首个上市的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[Poly(ADP-ribose) polymerase,PARP]抑制剂<sup>[4]</sup>,化学名为 1-(环丙甲酰基)-4-[5-[(3,4-二氢-4-氧代-1-噻嗪基)甲基]-2-氟苯甲酰]哌嗪,由美国阿斯利康公司开发,分别于 2014 年 12 月 18 日和 2014 年 12 月 19 日在欧洲和美国被批准上市,商品名 Lynparza<sup>TM</sup>,用于治疗与 BRCA(breast cancer)基因缺陷相关的晚期卵巢癌<sup>[5-6]</sup>. 本文对奥拉帕尼的合成工艺进行改进.

**收稿日期:** 2016-01-20

**通信作者:** 邱飞(1978-),男,讲师,博士,主要从事新药开发领域的研究. E-mail:qiufei@hqu.edu.cn.

**基金项目:** 福建省自然科学基金资助项目(2015J01342); 华侨大学研究生科研创新能力培育计划项目(1400216004)

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Q Exactive 型高分辨质谱仪(美国 Thermo Scientific 公司);AVANCE AV-400 型核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司);X-5 型显微熔点测定仪(巩义市予华仪器有限责任公司);1200 型高效液相色谱仪(DAD 检测器,美国安捷伦公司).

邻羧基苯甲醛(RG,阿达玛斯试剂公司),2-氟-5-甲酰基苯腈(RG,无锡嘉乐医药公司).其余试剂为市售分析纯.

## 1.2 实验方法

1.2.1 奥拉帕尼的合成 奥拉帕尼的合成路线,如图 1 所示<sup>[7-10]</sup>.以邻羧基苯甲醛(化合物 2)为原料,与亚磷酸二甲酯反应生成了(3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)磷酸二甲酯(化合物 3).经 Wittig-Horner 反应、水解和环合,得到 2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(化合物 5),化合物 5 与 4-环丙基羰基哌嗪(化合物 10)缩合得到化合物 1.文献[10]采用价格较高的 HBTU(苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐)和 DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)进行缩合反应,产物经制备液相纯化,该方法的 HBTU 和 DIPEA 容易残留,生产成本低且产物不易纯化,总收率为 38.0%<sup>[9]</sup>.

### 1.2.2 (3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基)磷酸二甲酯(3)的制备

将甲醇钠(4.56 g, 0.084 mol)和甲醇(74 mL)加入圆底烧瓶中, 搅拌, 降温至 0℃后, 逐滴加入亚磷酸二甲酯(9.6 mL, 0.099 mol)。滴完后, 20 min 内分批加入化合物 2(10.00 g, 0.066 mol), 30 min 升温至室温, 反应 8 h。然后, 35 min 内逐滴加入甲磺酸(MSA)(6.2 mL, 0.094 mol), 搅

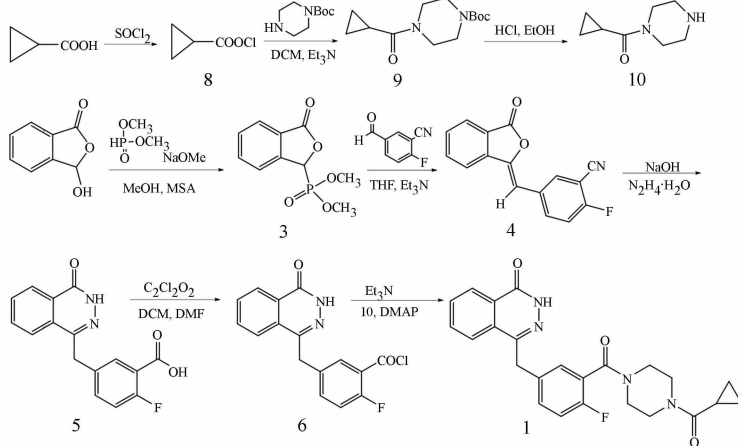


图 1 合成物 1 的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of compound 1

拌,减压浓缩至干,加入水(40 mL),用二氯甲烷(30 mL $\times$ 3)萃取,收集二氯甲烷层,饱和食盐水洗至中性,二氯甲烷层用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤后减压浓缩,分别用 20 mL 石油醚和 10 mL 乙醚洗涤,得到白色固体 3(14.25 g, 89.2%),熔点为 95.5~97.3  $^{\circ}\text{C}$ (文献[10]为 89%),质量分数为 99.66%(HPLC 归一化法)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 3.61(d,  $J$  = 8 Hz, 3H), 3.94(d,  $J$  = 12 Hz, 3H), 5.74(d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.62(m, 1H), 7.76(m, 2H), 7.95(m, 1H)。

1.2.3 2-氟-5-(3-氧代-3H-异苯并呋喃-1-基亚甲基)苯腈(4)的制备 化合物3 (10.00 g, 0.042 mol)先溶于四氢呋喃(60 mL),再加入三乙胺(11.4 mL, 0.084 mol),并进行搅拌. 2-氟-5-甲酰基苯腈(6.16 g, 0.042 mol)用四氢呋喃溶解,加入三乙胺(5.7 mL, 0.042 mol)混合均匀后加入反应液中,反应12 h. 减压浓缩,加入适量水搅拌,过滤,滤饼烘干即得化合物4(8.95 g, 80.4%),熔点为216.4~220.5 ℃(文献[10]为96%),质量分数为99.40%(HPLC归一化法).

1.2.4 2-氟-5-[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酸(5)的制备 化合物4(7.44 g, 0.028 mol)加入水(40 mL)和氢氧化钠溶液(10.7 mL, 0.139 mol),升温至90 ℃,反应1 h,降温至70 ℃.加入水合肼(19.0 mL, 0.400 mol),反应8 h,降至室温.加入适量盐酸调节pH值至酸性,抽滤.产物用异丙醚(20 mL)洗涤,烘干得化合物5(8.80 g, 99.0%) (文献[10]为77%),质量分数为95.0%(HPLC归一化法). MS-ESI( $m/z$ ): 321[M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.36(s, 2H), 7.22~7.27(m, 1H), 7.56~7.60(m, 1H), 7.80~7.85(m, 2H), 7.88~7.92(m, 1H), 7.98(d,  $J=8$ Hz, 1H), 8.27(dd,  $J_1=4$ Hz,  $J_2=4$ Hz, 1H), 12.61(s, 1H).

1.2.5 2-氟-5[(4-氧代-3,4-二氢二氮杂萘-1-基)甲基]苯甲酰氯(化合物6)的制备 在干燥环境下,将化合物5(3.90 g,0.012 mol)溶于无水二氯甲烷(25 mL)中,冷却至0℃,慢慢地加入草酰氯(4,20 mL,0.050 mol),升温至室温,滴加两滴DMF(二甲基甲酰胺),室温反应4 h.减压除去溶剂即得化合物6.

1.2.6 环丙基甲酰氯(8)的制备 化合物7(17.0 mL,0.214 mol)与 $\text{SOCl}_2$ (17.9 mL,0.246 mol)在搅拌条件下,回流3 h.降低温度,改用恒压蒸馏装置,收集120~122℃馏分,即得化合物8.

1.2.7 4-环丙基羰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物9)的制备 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16.00 g,0.084 mol)加入二氯甲烷(150 mL)溶解,然后,加入三乙胺(15.2 mL,0.110 mol).降低温度至0℃以下,慢慢滴加化合物8(10.56 g,0.100 mol).滴加完毕升至室温反应3 h.反应液分别用水(150 mL×3)、饱和碳酸氢钠溶液(150 mL×3)、饱和氯化钠溶液(150 mL×3)洗,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,烘干得化合物9(20.06 g,93.9%),熔点为115.0~115.8℃.MS-ESI( $m/z$ ):277[ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

1.2.8 哌嗪环丙基酮(化合物10)的制备 化合物9(4.74 g,0.018 mol)与盐酸二氧六环溶液(24 mL)相混合,室温反应4 h,减压,浓缩,调节饱和碳酸氢钠溶液pH值至8~9.减压浓缩,加入无水乙醇(20 mL),过滤,继续浓缩,得到化合物10(2.82 g,98.2%),可直接将其投入下一步的反应. $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ :0.74~0.82(m,2H),0.93~1.01(m,2H),1.70~1.76(m,1H),2.83~2.86(m,2H),2.90~2.92(m,2H),3.60~3.66(m,4H).

1.2.9 奥拉帕尼(化合物1)的制备 将化合物10用乙腈(70 mL)溶解,加三乙胺(5.6 mL)和少量DMAP,降温至低于0℃.将化合物6(2.85 g,0.009 mol)用乙腈(70 mL)溶解,滴加到反应液中,升温至室温,反应18 h.减压浓缩,并加入水(70 mL)溶解,加碳酸氢钠溶液调节pH值至8,用乙酸乙酯(50 mL×5)萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得化合物1粗品,再经乙酸乙酯重结晶,得到化合物1(2.15 g,54.9%),熔点为176.4~177.8℃,质量分数为99%以上(HPLC归一化法).FTMS-PESI  $m/z$ :calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$ ,435.182 69;found,435.182 54; $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ :0.79(m,2H),0.98(m,2H),1.76(m,1H),3.35(m,8H),4.31(s,2H),7.04(m,1H),7.33(m,2H),7.75(m,3H),8.43(m,1H),11.81(s,1H). $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ :7.73( $2\times\text{CH}_2$ ),11.04(CH),37.69( $\text{CH}_2$ ),41.78( $\text{CH}_2$ ),42.26( $\text{CH}_2$ ),45.36( $\text{CH}_2$ ),46.85( $\text{CH}_2$ ),116.19(CH,d, $J_{\text{C-C-F}}$ 21 Hz),123.59(C,d, $J_{\text{C-C-F}}$ 20 Hz),125.02(CH),127.14(CH),128.26(C),129.24(CH),129.55(C),131.59(CH),131.71(CH,d, $J_{\text{C-C-F}}$ 8 Hz),133.66(CH),134.5(C,d, $J_{\text{C-C-C-F}}$ 4 Hz),145.54(C),156.99(C,d, $J_{\text{C-F}}$ 246 Hz),161.00(C),165.25(C),172.35(C).

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成工艺条件的优化

2.1.1 化合物3的合成条件优化 经过预实验,认为反应中 $n$ (亚磷酸二甲酯): $n$ (邻羧基苯甲醛)的比例和反应时间对收率影响比较大.首先,确定反应时间3 h,反应温度室温,通过单因素实验考察了亚磷酸二甲酯与邻羧基苯甲醛的摩尔比对磷叶立德收率的影响,结果如图2所示.由图2可知: $n$ (亚磷酸二甲酯): $n$ (邻羧基苯甲醛)=1.5:1时,产物收率最高,为87.1%.通过单因素实验考察了反应时间对产物收率( $\eta$ )的影响结果,如图3所示.由图3可知:反应8 h时,产物收率最高,为89.2%.

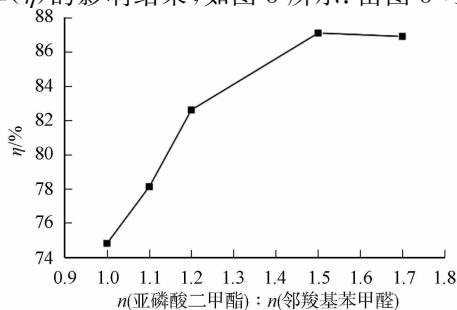


图2 摩尔比对产物3收率的影响

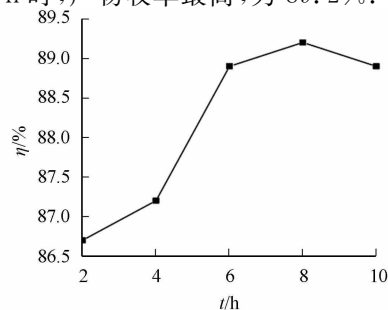


图3 反应时间对产物3收率的影响

Fig. 2 Effect of molar ratio on yield of product 3

Fig. 3 Effect of reaction time on yield of product 3

2.1.2 化合物 4 的合成条件优化 由 Wittig-Horner 反应机理可以看出,应先将化合物 3 与过量的碱反应,再加入 2-氟-5-甲酰基苯腈.通过改变反应条件,反应温度从保持低于 15 ℃改为室温,反应时间缩短,由 18 h<sup>[10]</sup>减少至 12 h,经简单处理后产物纯度达 99%以上(HPLC 归一化法),收率 80.4%.相比文献报道的 96.0%较低,但制备得到的化合物 4 用于下一步反应,收率高,得到的中间体 5 纯度高.

2.1.3 化合物 5 的合成条件优化 对比文献[10],该步采用经纯化后纯度达 99%以上的化合物 4 进行反应,在碱性环境中加热水解,再与水合肼环合.通过 HPLC 监控反应过程,反应 8 h 后,原料反应完全(文献[10]为 18 h).因此,缩短了反应时间,异丙醚洗后纯度即可达到 95%以上(HPLC 归一化法),收率为 99.0%,高于文献报道的收率(文献[10]为 77%).

2.1.4 化合物 1 的合成条件优化 化合物 5 酰化后,投入化合物 1 的合成,碱性条件下,与化合物 10 缩合,避免使用价格较高的 HBTU 和 DIPEA,克服了 HBTU 和 DIPEA 容易残留,产物不易纯化的缺点.对酰化反应中的缚酸剂进行了筛选.由于三乙胺碱性强于碳酸钾,且其为有机碱,使得反应为均相系统,采用三乙胺合成化合物 1,简化了操作,降低了成本,反应收率从 48.0%提高到 54.0%.

## 2.2 实验结果

合成的奥拉帕尼经高分辨质谱,核磁共振氢谱和碳谱等确证.在合成化合物 3 时,投料比为  $n$ (亚磷酸二甲酯): $n$ (邻羧基苯甲醛)=1.5:1,反应时间为 8 h,收率较高为 89.2%;制备化合物 4 时,根据 Wittig-Horner 反应机理,先加入过量三乙胺与化合物 3 反应后,再加入 2-氟-5-甲酰基苯腈,反应于室温进行,反应时间缩短.工艺优化了水解和环合条件,反应时间由文献[10]的 18 h 缩短至 8 h,收率由 77.0%提高至 99.0%,纯度 95%以上(HPLC 归一化法).在合成化合物 1 采用三乙胺作为缚酸剂时,反应收率提高.改进后的工艺操作简单,中间体纯度高,反应易于控制,总收率为 38.9%(以化合物 2 计).

## 3 结束语

以邻羧基苯甲醛和亚磷酸二甲酯为起始原料,经 5 步反应合成得到了奥拉帕尼,并对合成工艺进行了优化.改进后的工艺操作简便,收率更高,生产成本更低,耗时更少,更适应工业化生产.

## 参考文献:

- [1] JEMAL A,BRAY F,CENTER M M,*et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2] ALTHAUS F R,TICHTER C. ADP-ribosylation of proteins: Enzymology and biological significance[J]. Mol Biol Biochem Biophys,1987,37(1):1-237.
- [3] DOMCHEK S M,WEBER B L. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. Oncogene,2006,25(43):5825-5831.
- [4] FARMER H,MCCABE N,LORD C J,*et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. Nature,2005,434(7035):917-921.
- [5] IJENHUIS C M,LUCAS L,ROSING H,*et al.* Development and validation of a high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay quantifying olaparib in human plasma[J]. Journal of Chromatography B,2013(940):121-125.
- [6] EMMA D D. Olaparib: First global approval[J]. Drugs,2015,75:231-240.
- [7] MARTIN N M B,SMITH G C M,JACKSON S P,*et al.* Phthalazinone derivatives: US 2004080976[P],2004-09-23.
- [8] FILIP Z,GAURAV M,ADELE B,*et al.* Synthesis and evaluation of a radioiodinated tracer with specificity for poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) *in vivo* [J]. J Med Chem,2015,58:8683-8693.
- [9] MEMEAR K A,OTTRIDGE A P,LONDESBROUGH D J,*et al.* Phthalazinone derivative: US 2008047082[P],2008-04-24.
- [10] KEITH AM,CLAIRE A,ROBERT B,*et al.* 4-[3-(4-Cyclopropanecarbonylpiperazine-1-carbonyl)-4-fluorobenzyl]-2H-phthalazin-1-one: A novel bioavailable inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase-1[J]. J Med Chem,2008,51:6581-6591.