

文章编号: 1005-0108(2011)04-0290-05

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K) 抑制剂 XL765 的合成

陈浩¹ 赵晓妍² 白玫¹ 宁东波¹ 宫平^{1*} 韩静^{1*}

(1. 沈阳药科大学 制药工程学院 辽宁 沈阳 110016; 2. 衡水市食品药品检验所 河北 衡水 053000)

摘 要: 目的 改进磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K) 抑制剂 XL765 的合成工艺。方法 以邻苯二胺、草酸为起始原料经过环合、氯代、氯磺化、磺酰化、取代、还原以及酰胺化制得 XL765。结果与结论 经过 6 步反应合成目标化合物 XL765, 化学结构经 ¹H-NMR 及 MS 确证。对其中多步反应条件进行了工艺考察及优化, 总收率为 31.5% (以邻苯二胺计), 高于文献报道收率(25.5%)。

关键词: 抗癌; PI3K 抑制剂; XL765; 合成

中图分类号: R914 **文献标志码:** A

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 是一种与细胞内信号传导有关, 由脂类和丝/苏氨酸激酶组成的庞大家族。其被激活后产生磷脂酰肌醇三磷酸酯(phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), 后者作为第二信使导致 Akt 的活化^[1-2], 进而与多种底物作用, 调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等。目前, 靶向 PI3K 通路及该通路中其他关键成员的小分子抑制剂已成为抗肿瘤药物研发的热点。

Exelixis 公司与赛诺菲安万特公司发现喹啉系列衍生物对 PI3K 有很强的抑制活性。其中, N-{3-[(3-{[3, 5-二甲氧基苯基]氨基}喹啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基-4-甲基-3-甲氧基苯甲酰胺(XL765), 由于活性突出而进入 I 期临床研究。XL765 具有选择性抑制 PI3K 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 的活性, 其抑制 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、PI3K δ 、mTOR 的 IC₅₀ 分别为 39、113、9、43、157 nmol⁻¹^[3]。在很多移植瘤模型临床前研究中,

XL765 既可以单独用药, 也可以与其他药物配合使用进行化疗。

文献[4]报道的 XL765 的合成路线是以 2, 3-二氯喹啉(5) 为起始原料, 先与间硝基苯磺酰胺(6) 发生取代反应制得中间体 7, 7 与 3, 5-二甲氧基苯胺发生取代反应, 再经还原反应制得中间体 9, 最后在催化剂 HATU [2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯] 的作用下与 3-甲氧基-4-甲基苯甲酸(10) 缩合制得 XL765。本文作者选择了该路线进行 XL765 的合成, 并且对反应投料比、所用溶剂、反应温度等进行了优化。2, 3-二氯喹啉的合成是以邻苯二胺为原料, 经环合、氯代反应制得; 间硝基苯磺酰胺是以硝基苯为原料经氯磺化、磺酰化反应制得, 最后在三乙胺的作用下使 3-甲氧基-4-甲基苯甲酰氯与氨基对接。优化后的合成工艺操作简便, 且成本降低, 所需的反应原料及试剂均可购得, 收率提高至 31.5%, 较文献[4]提高了 6%。合成路线见图 1。

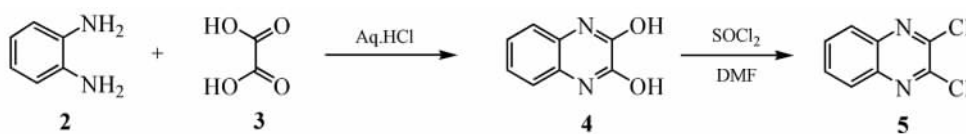
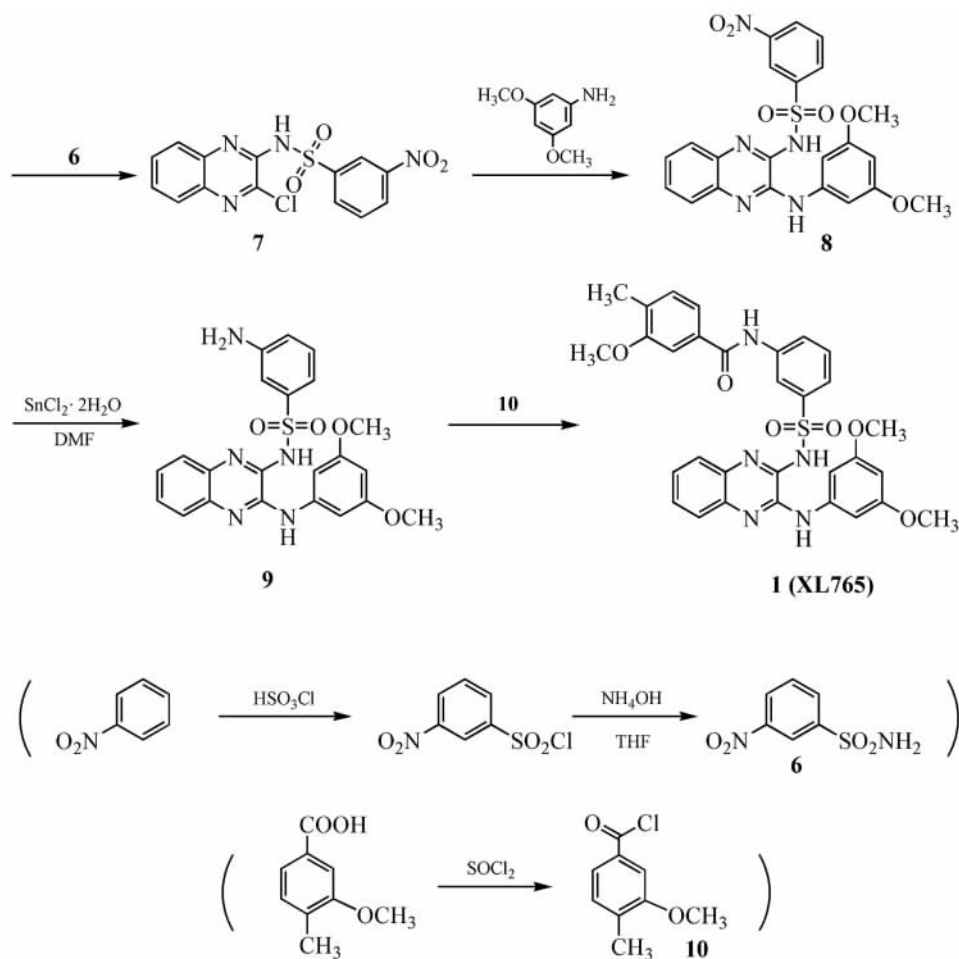


Figure 1 The final synthetic route of XL765

收稿日期: 2011-03-24

作者简介: 陈浩(1984-), 男(汉族), 宁夏银川人, 硕士研究生, Tel: (024) 23986426, E-mail: jwelyj@126.com; * 通讯作者: 宫平(1964-), 男(汉族), 新疆乌鲁木齐人, 教授, 博士生导师, 主要从事抗肿瘤、抗病毒和心脑血管药物的设计与合成研究, Tel: (024) 23986426, E-mail: gongpinggp@126.com; 韩静(1967-), 女(蒙古族), 辽宁北票人, 教授, 硕士生导师, 主要从事制药工艺研究, Tel: (024) 23986442, E-mail: hj-8080@163.com。



Continued Figure 1

1 实验部分

化合物熔点用北京泰克有限公司 X-4 型数字显示显微熔点测定仪测定(温度未经校正);核磁共振氢谱用 Bruker ARX-300 MHz 型核磁共振分析仪测定(TMS 为内标);质谱用 Agilent 1100 四级杆液相色谱质谱连用仪测定;液相色谱用 Agilent 1100 型液相色谱仪测定。

邻苯二胺从青州市奥星化工有限公司购买;3-甲氧基-4-甲基苯甲酸从上海海曲化工有限公司购买;3,5-二甲氧基苯胺从上海邦成化工有限公司购买,纯度均在 98% 以上;其他试剂均为分析纯或化学纯。

1.1 2,3-二羟基喹啉(4)的合成

将邻苯二胺(2) 100 g (0.925 mol) 加入到 1 000 mL 三颈瓶中,搅拌,向反应瓶中滴入 $4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸 500 mL,搅拌使固体全部溶解,冰水浴冷却下,向反应液中滴入含草酸(3) 91.6 g (1.018 mol) 的 $4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 250 mL,控制

滴加速度使反应温度低于 10°C 。滴毕,升温至 100°C ,回流反应 3 h(反应过程中逐渐析出白色针状晶体),薄层色谱检测反应完全。将反应液静置至室温,抽滤,滤饼用水洗至中性,干燥,得白色针状晶体(4) 147.8 g。收率 98.2%,液相纯度 100%(HPLC 面积归一化法), $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$ (文献[5]: $\text{mp} > 300^\circ\text{C}$)。MS(ESI) m/z : 163.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 185.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DM-SO}-d_6$) δ : 7.08 ~ 7.17 (m, 4H, Ar-H), 11.93 (s, 2H, $2 \times \text{OH}$)。

1.2 2,3-二氯喹啉(5)的合成

将 2,3-二羟基喹啉(4) 30 g (0.185 mol) 缓慢加入到 90 mL 氯化亚砷和 1 mL DMF 混和溶液中,升温至 78°C ,回流反应 3 h(在反应过程中反应液逐渐由黄色浑浊变为黄色澄清),薄层色谱检测反应完全。减压蒸馏反应液,蒸除大部分氯化亚砷,搅拌下将残留物倾入 300 g 碎冰中,析出大量米白色晶体,搅拌,抽滤,水洗滤饼至中

性,干燥,得米白色粉末晶体(5) 34.9 g。收率95%,液相纯度100%(HPLC面积归一化法),mp 148~150 °C(文献[6]: mp 148~149 °C)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.94~7.97(m, 2H, Ar-H) 8.08~8.11(m, 2H, Ar-H)。

1.3 间硝基苯磺酰胺(6)的合成

向500 mL三颈瓶中加入氯磺酸75.5 g(0.648 mol),在冰盐浴冷却下,缓慢滴加硝基苯20 g(0.162 mol),使反应温度低于10 °C。滴毕,缓慢升温至100 °C,反应10~12 h(反应液为棕红色澄清液体),薄层色谱检测反应完全。将反应液缓慢倒入150 g碎冰中,配合搅拌,析出淡黄色固体,抽滤,水洗,放入真空干燥器中干燥,得淡黄色固体(间硝基苯磺酰氯)34.3 g,收率95.7%,mp 68~70 °C(文献[7]: mp 60~62 °C)。

将上步所得间硝基苯磺酰氯倒入500 mL三颈瓶中,加入四氢呋喃,使其全溶,得黄色澄清液。伴随搅拌下缓慢滴加氨水,需保持体系温度小于30 °C。滴加完毕后,升温至60 °C,反应1~2 h,薄层色谱检测反应完全。蒸除反应液中的氨水及四氢呋喃,蒸馏时反应液逐渐析出大量淡黄色固体。抽滤,滤饼用300 mL水洗,干燥,得产物(6) 27 g。收率86.3%,液相纯度100%(HPLC面积归一化法),mp 163~165 °C(文献[8]: mp 162.5~164 °C)。MS(ESI) *m/z*: 201.0 [M - H]⁻。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.73(s, 2H, NH₂) 7.90(t, 1H, Ar-H) 8.25(d, 1H, Ar-H) 8.46(d, 1H, Ar-H) 8.61(s, 1H, Ar-H)。

1.4 *N*-(3-氯喹啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(7)的合成

将2,3-二氯喹啉(5) 30 g(0.15 mol)加入到250 mL三颈瓶中,倒入DMF 90 mL,搅拌使之全溶,加入碳酸钾20.7 g(0.15 mol),再缓慢滴加30.3 g(0.15 mol)间硝基苯磺酰胺(6)的DMF溶液120 mL。滴毕,升温至100 °C,反应15~18 h,薄层色谱检测反应完全。静置冷却,将反应液倒入500 mL水中,搅拌下滴加12 mol·L⁻¹盐酸,将溶液pH值调至4,析出淡黄色固体。搅拌,抽滤,水洗滤饼,干燥,得淡黄色固体产物(7) 51.1 g。收率93.4%,液相纯度95.6%(HPLC面积归一化法),mp 164~166 °C。MS(ESI) *m/z*: 363.0 [M - H]⁻。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.70(t, 1H, Ar-H) 7.81(t, 1H, Ar-H) 7.90(d, 2H, Ar-H) 7.98(t, 1H, Ar-H) 8.53(dd, 1H, Ar-H),

8.62(d, 1H, Ar-H) 9.00(s, 1H, Ar-H)。

1.5 *N*-[3-(3,5-二甲氧基苯胺基)喹啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺(8)的合成

将*N*-(3-氯喹啉-2-基)-3-硝基苯磺酰胺(7) 40 g(0.11 mol)倒入500 mL三颈瓶中,加入320 mL DMF将其溶解,再加入三乙胺11.2 g(0.11 mol)以及3,5-二甲氧基苯胺25.3 g(0.165 mol),升温至120 °C,反应6~7 h,薄层色谱检测反应完全。将反应液溶剂蒸干,向残留的棕色油状物中倒入300 mL无水乙醚,搅拌,逐渐有黄色固体粉末析出。抽滤,乙醚洗滤饼,干燥,得黄色固体粉末(8) 43.7 g。收率82.5%,液相纯度97.5%(HPLC面积归一化法),mp 243~244 °C。MS(ESI) *m/z*: 479.9 [M - H]⁻。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.78(s, 6H, 2×OCH₃) 6.25(s, 1H, Ar-H) 7.36(s, 2H, Ar-H) 7.40~7.42(m, 2H, Ar-H) 7.60(d, 1H, Ar-H) 7.92~7.97(m, 2H, Ar-H) 8.48(d, 1H, Ar-H) 8.60(d, 1H, Ar-H) 8.90(s, 1H, Ar-H)。

1.6 3-氨基-*N*-[3-(3,5-二甲氧基苯胺基)喹啉-2-基]苯磺酰胺(9)的合成

将*N*-[3-(3,5-二甲氧基苯胺基)喹啉-2-基]-3-硝基苯磺酰胺(8) 10 g(0.02 mol)溶于50 mL DMF中,加入二水合二氯化锡13.5 g(60 mmol),升温至80 °C,反应2 h,薄层色谱检测反应完全。将反应液倒入50 mL水中,搅拌,析出黄色固体粉末。抽滤,水洗滤饼,干燥,得黄色固体粉末(9) 7.6 g。收率84.2%,液相纯度98.5%(HPLC面积归一化法),mp 285~288 °C。MS(ESI) *m/z*: 451.7 [M + H]⁺。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.77(s, 6H, 2×OCH₃) 4.35(br s, 2H, NH₂) 6.24(s, 1H, Ar-H) 6.78(d, 1H, Ar-H) 7.20~7.23(m, 3H, Ar-H) 7.32(s, 2H, Ar-H) 7.35~7.37(m, 2H, Ar-H) 7.56(d, 1H, Ar-H) 7.88(br s, 1H, NH) 8.87(s, 1H, Ar-H)。

1.7 *N*-{3-[(3-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]喹啉-2-基)氨基]磺酰基}苯基}-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺(1)的合成

将3-甲氧基-4-甲基苯甲酸2.01 g(12 mmol)溶于8 mL二氯亚砷中,加热至回流,反应约2 h。反应完全后,完全蒸除反应液中二氯亚砷,得棕色油状液体,即3-甲氧基-4-甲基苯甲酰氯(10)。

N₂保护下将3-氨基-*N*-[3-(3,5-二甲氧基苯胺

基) 喹啉-2-基]苯磺酰胺(**9**) 5 g(11 mmol)、三乙胺 2.13 g(16.5 mmol) 溶于 40 mL 无水乙腈中,在 0 °C 条件下缓慢滴加上步所制的化合物 **10**。滴毕,室温下反应 1 h,升温至 60 °C 反应 4 h,薄层色谱检测反应完全。将反应液缓慢倒入 100 mL 碳酸钠饱和水溶液中,搅拌 30 min,析出黄色固体。抽滤,滤饼用 300 mL 水洗,干燥,得黄色粗品 3.88 g。将粗品加入到 25 mL 甲醇中重结晶,得黄色粉末晶体(**1**) 3.44 g。收率 52.1%,液相纯度 99.68%(HPLC 面积归一化法), $m_p > 300$ °C。MS (ESI) m/z : 600.1 [M + H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.18 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.74 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.84 (s, 3H, Ar-OCH₃), 6.21 (s, 1H, Ar-H), 7.25 ~ 7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.43 ~ 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (br s, 1H, NH), 7.96 (d, 2H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, Ar-H), 8.89 (s, 1H, Ar-H), 10.46 (s, 1H, NH), 12.19 (br s, 1H, NH)。

2 结果与讨论

由于文献[4]中并未报道中间体 **5** 和 **6** 的合成方法,本文作者在查阅相关文献[9-12]的基础上,确定了中间体 **5** 和 **6** 的合成路线,并进行了优化。在中间体 **6** 的制备中,将反应溶剂由甲醇改为四氢呋喃,降低了所用溶剂的毒性。在中间体 **7** 的制备中,用 DMF 代替 DMSO 作为反应溶剂,并将中间体 **6** 用 DMF 溶解后缓慢滴至反应液中,反应温度由 150 °C 降至 100 °C,产品纯度大幅度提高,而且使用的溶剂相对价廉易得。在中间体 **8** 的制备中,改变了后处理方式,将溶剂蒸除后改为无水乙醚析晶,使收率由 70% 提高至 82.5%。在中间体 **9** 的制备中,由于铁粉还原法污染较大,而钯炭还原法有副产物生成且收率较低,因而选用二氯化锡还原,使反应操作后处理更加简便,且收率提高到 84.2%。在目标物 **1** 的制备中,文献[4]采用强缩合剂 HATU/DIEA 体系,成本较高且反应时间较长;本文作者将 3-甲氧基-4-甲基苯甲酸制成活性较强的 3-甲氧基-4-甲基苯甲酰氯,在三乙胺作用下与氨基对接,降低了生产成本,反应时间也相对减少。该合成路线原料易得,涉及的中间体状态较好、纯度较高,所用试剂

均较常用,反应条件较温和,收率为 31.5%,较文献[4]收率提高了 6%,具有放大的潜力。

参考文献:

- [1] VANHAESEBROECK B, LEEVERS S J, AHMADI K, et al. Synthesis and function of phosphorylated inositol lipids[J]. *Annu Rev Biochem* 2001, 70: 535-602.
- [2] SOLIT D B, BASSO A D, OLSHEN A B, et al. Inhibition of heat shock protein 90 function down-regulates Akt kinase and sensitizes tumors to taxol[J]. *Cancer Res* 2003, 63(9): 2139-2144.
- [3] GARCIA E C, SELLERS W R. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer[J]. *Oncogene* 2008, 27(41): 5511-5526.
- [4] BAJJALIEH W, BANNEN L C, BROWN S D, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors and methods of their use: WO, 2007044729 (A2) [P]. 2007-04-19.
- [5] ROMER D R. Synthesis of 2,3-dichloroquinoxalines via vilsmeier reagent chlorination[J]. *J Heterocycl Chem* 2009, 46(2): 317-319.
- [6] OKAFOR C O. Studies in the heterocyclic series XVII. A new type of triazaphenothiazine heterocycle[J]. *J Heterocycl Chem* 1980, 17(1): 149-153.
- [7] SAMANTA S, SRIKANTH K, BANERJEE S, et al. 5-*N*-Substituted-2-(substituted benzenesulphonyl) glutamines as antitumor agents. Part II: synthesis, biological activity and QSAR study[J]. *Bioorg Med Chem* 2004, 12(6): 1413-1423.
- [8] PRICE C C, REITSEMA R H. Some sulfonamide derivatives of 2-aminobenzimidazole[J]. *J Org Chem*, 1947, 12(2): 269-274.
- [9] 余瑜, 罗宗伟, 李伟, 等. 2,3-二氯喹啉及其硝化衍生物的制备方法: 中国, 1958578A [P]. 2007-05-09.
- [10] 任戎, 张翌, 刘登科, 等. 3-甲硫基苯胺的制备[J]. *精细化工中间体* 2006, 36(4): 16-17, 20.
- [11] 马瑛, 孟明扬, 沈德堂, 等. *N*-[(3-氨基苯基)磺酰]乙酰胺的制备方法: 中国, 1869015A [P]. 2006-11-29.
- [12] YAN S Q, APPLEBY T, GUNIC E, et al. Isothiazoles as active-site inhibitors of HCV NS5B polymerase[J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2007, 17(1): 28-33.

