

抗癌药伐地美生的合成方法研究进展

吕海军¹ 郭佳佳¹ 杨尚金² 张金玲¹ 王将瑞¹

(¹河北科技大学化学与制药工程学院 石家庄 050018; ²河北中科金辉药业有限公司 石家庄 050018)

摘要 DMXAA(商品名伐地美生)是一种血管阻断剂和 DT-黄递酶的竞争性抑制剂,也是第一个被发现的强效小分子鼠源 STING 激动剂,具有抑制多种实体瘤的生物活性和抗病毒活性,常与其他药物配合用于治疗晚期肺癌和其他肿瘤,如和顺铂、环孢素和紫杉醇等联合应用,具有药效高、副作用少等优点和广阔的市场前景。本文综述了近年来国内外报道的有关 DMXAA 的合成方法研究进展,并讨论了各方法的优缺点,以期对相关化合物的合成研究和工业化生产提供依据。

关键词 DMXAA STING 激动剂 抗肿瘤活性

Progress in Synthetic Methods of Vadimezan

Lv Haijun¹, Guo Jiajia¹, Yang Shangjin², Zhang Jinling¹, Wang Jiangrui¹

(¹ School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, 050018; ² Hebei Grandios Pharma Co. Ltd., Shijiazhuang, 050018)

Abstract DMXAA is a vascular disrupting agent and a competitive inhibitor of DT-xanthete, the first discovered potent murine STING agonist, it also has antiviral activity and effects on a variety of solid tumors. Furthermore, It is often used in combination with other drugs such as cisplatin, cyclosporine and paclitaxel to treat advanced lung cancer and other tumors. It has the advantages of high efficacy, few side effects and thus broad market prospects. This paper reviews the synthetic methods of DMXAA that reported in recent years, and discusses the advantages and disadvantages of each method in order to provide a foundation for further research and industrial production.

Keywords Vadimezan, STING agonists, Antitumor activity

DMXAA(Vadimezan,**7**)是新西兰奥克兰大学癌症研究所和英国 Antisoma 公司联合开发的抗癌药^[1],2007 年由瑞士诺华公司获得其在全球范围内的所有权,目前处于抗肿瘤治疗的 III 期临床试验^[2]。DMXAA 作为新型小分子 STING 激动剂可以激活 STING 通路,从而发挥治疗实体瘤等恶性肿瘤和抗流感病毒等作用^[3],商品名为伐地美生。DMXAA 作为一种黄酮类小分子肿瘤血管阻断剂^[4],能够快速且选择性地破坏恶性肿瘤新生血管从而达到治疗癌症的目的,其起效快,对近展性疾病疗效相对较好。临床研究发现,DMXAA 与其他以肿瘤血管为靶向的药物不同,它没有持续长时间的血压升高、形成血栓、肠穿孔等副作用^[5],因此 DMXAA 作为一种新型抗肿瘤药受到

广泛关注。

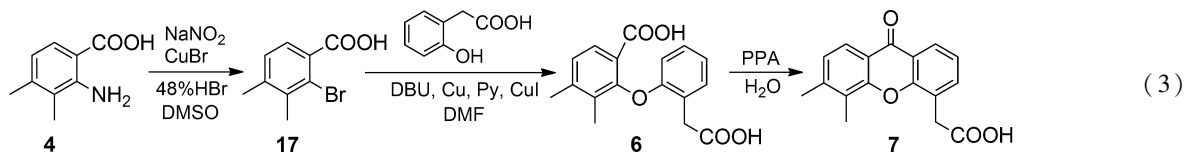
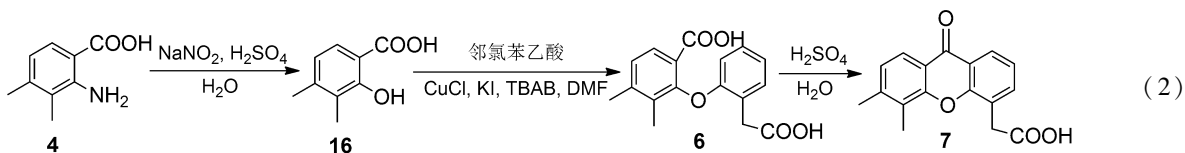
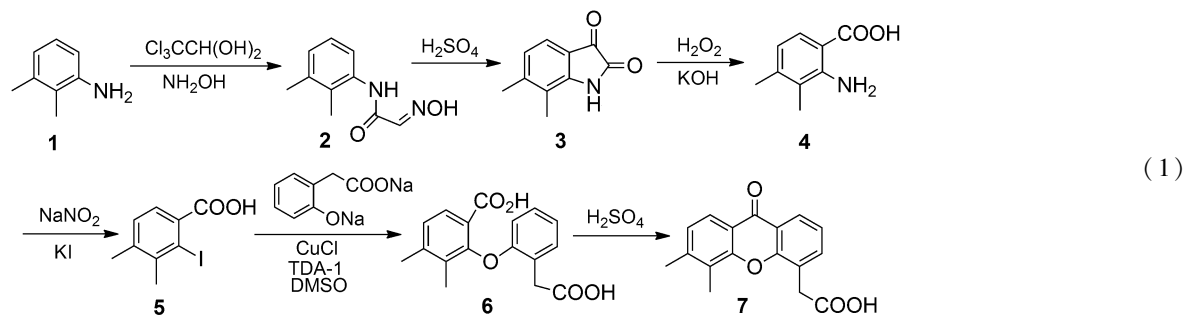
自 20 世纪 90 年代 DMXAA 被发现以来,研究者就对其合成方法展开了深入研究,文献报道的合成路线较多,大致可以概括为 5 条工艺路线,本文对其进行归纳、比较,以期 DMXAA 的进一步合成研究及将来的工业化生产提供参考。

1 分子内 C-酰化合成法

为了研究 XAA 化合物的构效关系和结肠肿瘤的出血性坏死之间的联系,1991 年 Rewcastle 等^[6,7]合成了一系列 XAA 衍生物进行生物活性筛选,其中就包括 DMXAA 当时的合成路线(式(1))。该路线以 2,3-二甲基苯胺(**1**)为原料,经

过羟胺缩合得到化合物 **2**、脱水环合得到靛红 (**3**)、双氧水氧化开环得到化合物 **4**、Sandmeyer 反应得到化合物 **5**、与邻羟基苯乙酸钠盐发生 Ullmann 偶联反应合成中间体 **6**、最后经 Friedel-

Crafts 反应合成 DMXAA^[8]。整条路线共有 6 步,总收率约 15%。该路线收率较低并且使用毒性大的羟胺和三氯乙醛作为原料,而且其是多相反应,需要严格控制反应时间和温度。



针对这些不足之处,许多研究人员对该路线进行了改进。2002 年 Atwell 等^[9]对中间体 **4** 的合成进行改进,以 3,4-二甲基苯甲酸为起始原料,直接硝化得到含三种硝基异构体的混合物,经分步重结晶、硝基还原得到化合物 **4**,总步数减少到 5 步,总收率提高到 25%,但硝化副产物较多,不易纯化。2005 年,Reycastle 等将化合物 **1** 经 2,2-二乙酰氧基乙酰氯酰化,直接处理得到双乙酸盐粗品,然后与羟胺在含水乙醇中回流反应得到中间体 **2**,相比原工艺(非均相反应,收率 64%),该改进方法为均相反应,收率达到 83%^[10]。2009 年, Bernhard 等^[11]使用叔丁醇钾、DMF、氯化亚铜制备中间体 **6**。并且提出了将化合物 **7** 的粗品制成钠盐,再酸化使其从溶液中析出的方法,避免了将化合物 **7** 直接从硫酸水溶液中过滤,节省了后处理时间。虽然很多化学家对该路线进行了优化,提高了收率,但是相比其他合成路线,本路线的反应条件苛刻,路线长,收率低,实验操作复杂,产品的质量较差,不具有工业化价值。

基于重氮化反应改进可能性大的优点,2011 年梁艳霞等^[22]对原始合成路线的重氮化反应进行优化,使用水代替碘化钾进行取代反应,并且对

乌尔曼反应进行反应条件的优化,在氯化亚铜、碘化钾、相转移催化剂四丁基溴化铵(TBAB)的催化下,以 DMF 作溶剂和邻氯苯乙酸进行乌尔曼反应合成化合物 **6**(式(2))。相较原始合成路线,此路线使用的相转移催化剂 TBAB 价廉易得,并且使用水作为重氮化的溶剂,对环境友好、无污染;但总体使用试剂多,经济效益低,产生的废液较多,不符合绿色化学的要求。

2015 年,刘学峰等^[23]以市售的化合物 **4** 为原料,使用溴化氢和溴化铜进行取代合成中间体 **17**,然后在 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、Cu、CuI、吡啶等试剂下与邻羟基苯乙酸发生乌尔曼反应得到中间体 **6**,最后酰化反应合成 DMXAA(式(3))。相较其他路线,此路线避免了有毒试剂的使用,但后处理经过活性炭脱色、碱溶酸析等过程,操作较为繁琐,产物质量不稳定。这两条路线都采用了重氮化反应,危险系数大,制备重氮盐的过程中增加了中和过量亚硝酸的试剂的使用,且此过程产生的大量氮气积聚易发生爆炸,因此这两条路线不适合工业化生产。

2 脱卤氢化还原合成法

2008 年 Denny 等^[12,13]提出了新的合成路线

(式(4)),以化合物 **8** 为原料,通过 NBS 溴代反应合成化合物 **5**,然后在催化剂氯化亚铜和相转移催化剂三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺(TDA-1)的催化下,以无水 DMSO 为溶剂和邻羟基苯乙酸进行乌尔曼反应生成二苯醚结构中间体,此中间体再发生 C-酰化、氢气还原生成 DMXAA,其中 C-酰化和氢气还原反应的顺序可以颠倒。在醚化反应中,化合物 **9** 中羧基的吸电子作用使其邻位电子云密度低于间位,更容易被亲核试剂进攻,同时羧基中孤对电子的邻基参与效应也会加快其邻位与亲核试剂反应的反应速率,因此选择性地得到了化合物 **10**。此路线比较短,且反应条件温和,但是催化氢化反应需要较大的压力,催化剂 TDA-1 较昂贵,大大制约了工业化研究。

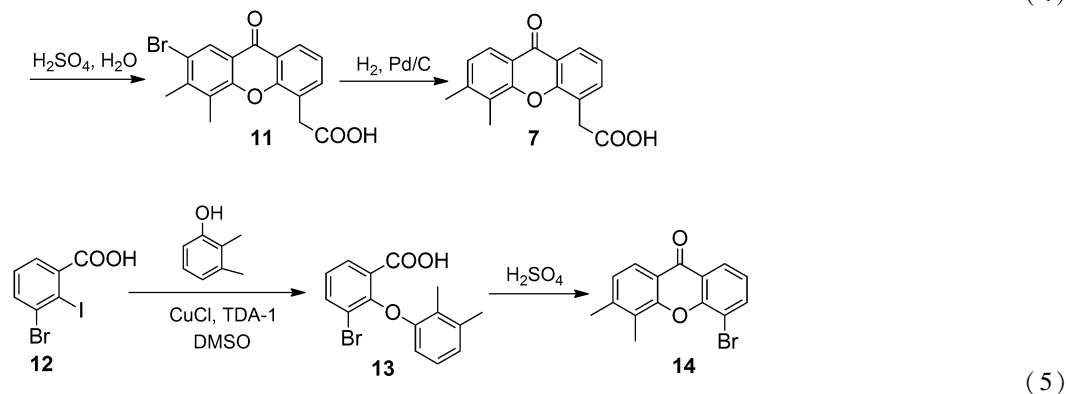
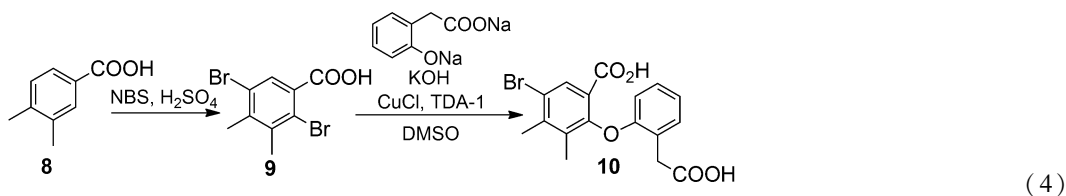
2017 年,刘洁等^[14~17]提出将化合物 **9** 合成化合物 **11** 的反应合并为一步,以无水氯化锌和三氯氧磷为复合催化剂^[18,19],在 75℃、400W 下采用微波法合成中间体 **11**,此法改进的优点是合成路线短、时间短、收率较高。缺点是环化反应使用的三

氯氧磷毒性大,并且反应产物需要柱色谱进行纯化,产生的废液对环境有害且微波反应无法实现工业化。

3 酯水解合成法

2008 年,李玮等^[20,21]以化合物 **12** 为原料,通过乌尔曼反应合成化合物 **13**,反应中 **1** 的活性高于 Br,这和 Ullmann 反应中 **1** 的离去能力强于 Br 有关,并且羧基的吸电子作用和邻基参与效应促进反应选择性合成了化合物 **13**(式(5))。此反应的优点是反应步数少,总收率高,所需试剂毒性较低,没有低温或放热较大的反应,4 步中有 2 步反应用水作溶剂,更符合绿色化学的要求。但此路线原料和钯催化剂较为昂贵,在工业生产中缺乏经济效益,故不适用于 DMXAA 的大量合成。

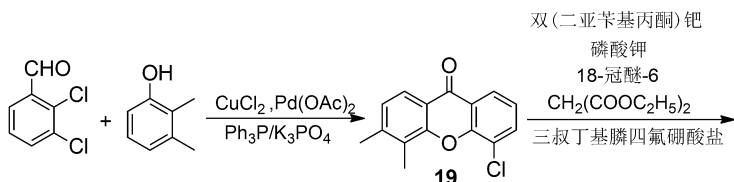
之后,张一曼等改变合成路线(式(6)),使用氯化铜-三苯基膦-磷酸钾-醋酸钯催化体系一步合成中间体 **19**,虽然相比李玮的合成路线,此路线的收率有所提高,但是钯催化剂较为昂贵,因此该路线也不适合工业化应用。



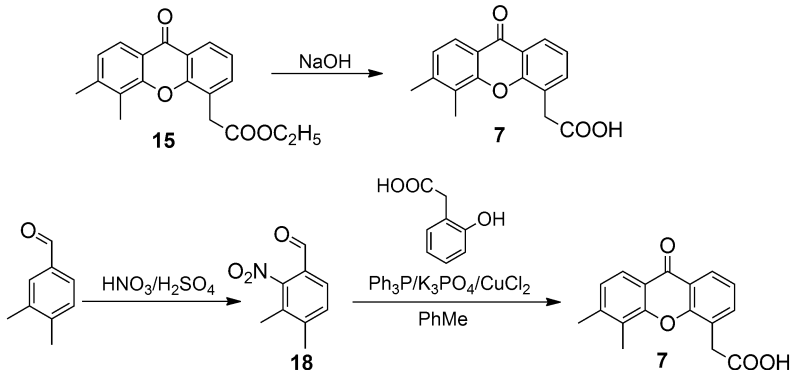
4 催化环化合成法

2020 年张一曼等^[24,25]使用了三苯基膦、磷酸钾、无水氯化铜催化体系,以市售廉价易得的 3,4-二甲基苯甲醛为原料,通过硝化制得中间体

18,然后在三苯基膦、磷酸钾、无水氯化铜催化下^[26~28]与邻羟基苯乙酸发生环化反应合成 DMXAA(式(7))。反应路线较短,反应条件温和,实验后处理简单,具有一定的工业化潜力。



(6)



(7)

5 结语

综上所述,现有的 DMXAA 的合成方法大都包括醚化和酰化这两个步骤,比较之下各有利弊。Rewcastle 的路线和梁艳霞、李玮的合成路线同时采用了重氮化工艺合成 DMXAA,此路线条件苛刻且易发生爆炸,不适合大规模生产。Denny 等的合成路线涉及加压反应,危险系数大。李玮和张一曼等提出的 2,3-二氯苯甲醛路线较为相似,但是都使用了钯催化剂,价格较为昂贵。张一曼等采用的 3,4-二甲基苯甲醛路线具有反应步骤少、试剂易得、操作简单等特点,是目前为止适合工业化生产的路线。

DMXAA 的诸多药理作用已经公认,并且可以作为先导化合物^[29,30]为活性研究探索新的方向,因此具有非常大的研究和应用价值。

参 考 文 献

[1] 李敬超,李嘉宾,薛晓文. 海峡药学, 2011, 23(8): 10~12.

[2] Ribeiro J, Veloso C, Fernandes C, et al. Molecules, 2019, 24: 180.

[3] Hou S, Lan X J, Li W, et al. Bioorg. Chem., 2020, 95: 103556.

[4] 郝晓盼,林军,严胜娇. 有机化学研究, 2015, 3(3): 122~137.

[5] 章圣辉. DMXAA 抗血小板、抗血栓作用和 NOD2 增强血小板活化和血栓形成的研究. 复旦大学博士学位论文, 2014.

[6] Rewcastle G W, Atwell G J, Zhuang L, et al. J. Med. Chem., 1991, 34(1): 217~222.

[7] Rewcastle G W, Atwell G J, Baguley B C, et al. J. Med. Chem., 1991, 34(9): 2864~2870.

[8] 林峰藏,李九旭,李希婷,等. 沈阳药科大学学报, 2011,

28(4): 272~275.

[9] Atwell G J, Yang S J, Denny W A. Eur. J. Med. Chem., 2002, 37: 825~828.

[10] Rewcastle G W, Sutherland H S, Weir C A, et al. Tetrahed. Lett., 2005, 46: 8719~8721.

[11] Bernhard R, Christian Z. WO: 20090156459A1.

[12] Denny W A, Yang S J. WO: 20080048117A2.

[13] Yang S J, Denny W A. Tetrahed. Lett., 2009, 50: 3945~3947.

[14] Liu J, Zhou F, Zhang L, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 143: 1768~1778.

[15] 陈何如,刘杰,王怀玲,等. CN: 107445970A.

[16] Liu J, Zhang J R, Wang H L, et al. Eur. J. Med. Chem., 2017, 133: 50~61.

[17] Jiang Z L, Liu J, Zhou F, et al. Chem. Res. Chin. Univ., 2018, 34(6): 918~922.

[18] 王敦佳,黄玲. 日用化学工业, 2004, 34(1): 34~43.

[19] 焦建宇,冯怡民,史守镛,中国医药工业杂志, 1997, 28(7): 299~300.

[20] Li W, Xie G F, Zhou J Z, et al. EP: 2196463A1.

[21] 李玮. CN: 101195609A.

[22] 梁艳霞,陈国华,胡杨,中国医药工业杂志, 2011, 42(4): 248~250.

[23] 刘学峰. 中国医药工业杂志, 2015, 46(3): 238~244.

[24] 张一曼,吕海军,杨尚金. CN: 111763191A.

[25] 张一曼,吕海军,杨尚金. CN: 111662265A.

[26] Zhao J, Yue D, Campo M A, et al. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129: 5288~5295.

[27] Hu J, Adogla E A, Ju Y, et al. Chem. Commun., 2012, 48: 11256~11258.

[28] Gardikis Y, Tsoungas P G, Potamitis C, et al. Heterocycles, 2011, 83(5): 1077~1091.

[29] Vila I K, Chamma H, Steer A, et al. Cell Metab., 2022, 34: 125~139.

[30] Zhang R X, Kang R, Tang D L. Chin. J. Traumatol., DOI: 10.1016/j.cjtee.2021.07.009.