

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2025.07.011

PLK1 抑制剂 Onvansertib 关键中间体合成工艺的改进

何 燕¹, 廖晨钟¹, 聂建宇¹, 谢周令¹, 王 琴²

(1. 合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601; 2. 安徽医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 安徽 合肥 230022)

摘 要:文章在 Onvansertib 原研合成路线的基础上,对其重要中间体 *N*-(2-(三氟甲氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基)胍(化合物 3)的合成工艺进行了优化设计,对反应溶剂、溶剂浓度、物料摩尔比、反应温度和时间等参数进行了筛选,根据实验结果得到最佳的合成工艺条件如下:以 6 mol/L 的盐酸溶液作为溶剂,反应原料氰胺和 2-(三氟甲氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺的摩尔比为 10 : 1,在 95 °C 下搅拌反应 1.0 h。在该工艺条件下产物的收率可以达到 92.7%。优化后的工艺反应条件温和、操作便捷,为工业化生产提供了一个全新的思路。

关键词:PLK1 抑制剂;Onvansertib;酸催化;亲核取代;优化;反应条件

中图分类号:R914.5 文献标志码:A 文章编号:1003-5060(2025)07-0932-06

Synthesis process improvement of a key intermediate of Polo-like kinase 1 inhibitor Onvansertib

HE Yan¹, LIAO Chenzhong¹, NIE Jianyu¹, XIE Zhouling¹, WANG Qin²

(1. School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract:Based on the original synthesis route of Onvansertib, the synthesis process of *N*-(2-(trifluoromethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl) guanidine (compound 3), a key intermediate of Onvansertib, was optimized. This process focused on the screening of reaction solvent, solvent concentration, molar ratio of materials, reaction temperature and time. The optimal synthesis process conditions for this step were obtained: 6 mol/L hydrochloric acid solution was used as solvent, the molar ratio of the reaction raw material cyanamide and 2-(trifluoromethoxy)-5-(4-methylpiperazin-1-yl) aniline was 10 : 1, and the reaction was stirred for 1.0 h at 95 °C, with a yield of the product of 92.7%. The optimized process has mild reaction conditions, convenient operation, which provides a new idea for industrial production.

Key words: Polo-like kinase 1 (PLK1) inhibitor; Onvansertib; acid catalysis; nucleophilic substitution; optimization; reaction conditions

0 引 言

Polo-like kinase 1 (PLK1) 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,是一种关键的细胞有丝分裂调节因子^[1],已被证明是治疗癌症的有效靶点之一^[2]。

越来越多的恶性肿瘤(如直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌等)细胞中发现 PLK1 的异常表达,目前已有充分的证据证明 PLK1 与癌症的发生、发展密切相关^[3-4]。因此开发高活性、高选择性的 PLK1 抑制剂从而有效阻滞肿瘤细胞的异常增殖与分

收稿日期:2023-03-22;修回日期:2023-05-24

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(2308085MH310);安徽省重点研究与开发计划资助项目(2022i01020004)

作者简介:何 燕(1998—),女,安徽六安人,合肥工业大学硕士生;

廖晨钟(1972—),男,江西新余人,博士,合肥工业大学教授,博士生导师,通信作者,E-mail:czliao@hfut.edu.cn.

化^[5]已经引起了药物科学家们的广泛关注^[6]。目前已报道的靶向 PLK1 激酶的小分子抑制剂有很多^[7],而进入临床试验研究的仅有 5 种,其中包括美国 Cardiff Oncology 公司研发的选择性好、口服可利用度高的 Onvansertib(NMSP937)^[8]。

Onvansertib 是一种通过靶向 PLK1 激酶高度保守的 N 端激酶催化结构域的 ATP 竞争型抑制剂,结构如图 1 所示。Onvansertib 的抑制活性较好,IC₅₀ 仅为 2 nmol/L^[8],其对 PLK1 的抑制活性比 PLK2 和 PLK3 高出了 5 000 倍。临床上,Onvansertib 既可以单独用药,也可以与阿比特龙、泼尼松龙等联合用药^[9]。截至目前,Onvansertib 共开展了 9 项临床研究,其中已经完成急性髓系白血病^[10]的 II 期临床试验和晚期实体瘤的 I 期临床试验,另有 5 项研究正处于临床 II 期阶段,分别为治疗小细胞肺癌^[11]、转移性结直肠癌、乳腺癌、胰腺导管腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌。

原研路线制备 Onvansertib 的关键是原料 2-三氟甲氧基-5-溴苯胺(化合物 1)通过金属钯催化的 CN 偶联^[12]反应和酸催化的亲核取代反应制备得到本文关键中间体 N-(2-(三氟甲氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基)胍(化合物 3),在此基础上再与 2-((二甲氨基)亚甲基)环己-1-酮衍生物发生嘧啶环化后,经水解反应和酰胺反应制备得到 Onvansertib^[13]。原研合成路线如图 1 所示。

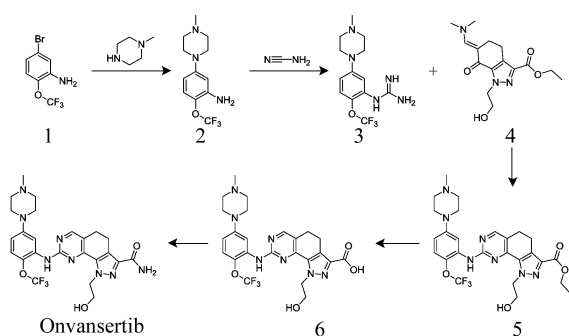


图 1 Onvansertib 的原研合成路线

原研专利(实施例 35)中合成中间体化合物 3 的具体方法为:将 0.275 g 化合物 2(1.0 mmol)溶于 6 mol/L HCl(1 mL)溶液中,继续向体系内加入 0.336 g 氰胺(8.0 mmol),反应液在 60 °C 下搅拌 1 h;待反应体系冷却至室温,加水(3 mL)稀释后,用二氯甲烷(10 mL)萃取,收集水相,加入 2 mol/L NaOH 调至体系 pH 值大于 11;再用乙

醚(10 mL)萃取水相 3 次,收集有机相,用无水硫酸钠干燥并浓缩;最后在乙醚中结晶,得到 0.24 g 白色固体,即为化合物 3(收率为 76%)^[13]。

按照 Onvansertib 的原研合成路线投料后会出现因化合物 2 无法被消耗完全而导致该步骤产率较低的情况。该步骤的反应机理如图 2 所示。由图 2 可知,在酸性条件下,氰胺被活化,苯胺类化合物 2 与质子化的氰胺发生亲核取代反应得到芳基胍类化合物,这也是制备胍类化合物的主要方法^[14]。

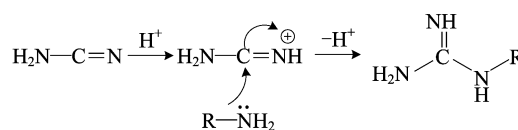


图 2 芳基胍类化合物的合成机理

为进一步提高化合物 3 的收率,本文主要从活化氰胺所需溶剂、反应溶剂浓度、反应原料摩尔比、反应温度、反应时间等参数优化原研合成路线的反应条件。原研路线在后处理过程中使用乙醚进行萃取,但乙醚的沸点低,极易挥发、蒸汽易爆炸,具有神经毒性,因此为了提高实验的安全性,本研究在后处理过程对化合物 3 收率影响的实验过程中均采用乙酸乙酯进行后处理萃取操作。

1 实验材料

1.1 仪器

本实验所用仪器有:IKA RV 3 旋转蒸发仪(艾卡仪器设备有限公司);SHB-III 型台式循环水式真空泵(郑州长城科工贸有限公司);DHG-9620A 电热鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司);ZF-6 台式三用紫外分析仪(江苏盛蓝仪器制造有限公司);T09-1S 恒温加热磁力搅拌器(浙江赛德仪器设备有限公司);KN-QGBFTFG1200 补风式通风柜(北京中盈科诺科技有限公司);BKFD10BT 真空冷冻干燥机(宁波新芝冻干设备有限公司);XJ-70HE 超声波清洗机(方需科技(上海)有限公司);400 MHz 核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)波谱仪(布鲁克(北京)科技有限公司);QExactive 液相色谱四级杆静电场轨道阱质谱联用仪(赛默飞世尔科技(中国)有限公司)。

1.2 试剂

2-三氟甲氧基-5-溴苯胺、1-羟基-1*H*-苯并三唑啉盐均购于阿拉丁试剂(上海)有限公司;

乙基(6Z)-6-[(二甲氨基)亚甲基]-1-(2-羟基乙基)-7-氧亚基-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡啶-3-甲酰基酯购于药明康德新药开发有限公司;三(二亚苄基丙酮)二钨、双三甲基硅基胺基锂、2-(二环己基)-2-(*N,N*-二甲基氨基)联苯均购于阿达玛斯试剂有限公司;1-甲基哌嗪、氰胺、氢氧化钾、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐均购于上海毕得医药科技有限公司;浓盐酸购于国药集团化学试剂有限公司;四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、*N,N*-二甲基甲酰胺、乙醇均购于合肥东方泰坦科技有限公司。

2 化合物的合成

2.1 化合物 2 的制备

称取 2-三氟甲氧基-5-溴苯胺(化合物 1) 5.00 g(19.5 mmol)加入至 250 mL 圆底烧瓶内,用 13 mL 无水四氢呋喃溶解化合物 1,依次向圆底烧瓶内加入 1-甲基哌嗪 2.93 g(29.3 mmol)、双三甲基硅基胺基锂 7.59 g(46.8 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨 0.18 g(0.2 mmol)和 2-(二环己基)-2-(*N,N*-二甲基氨基)联苯 0.15 g(0.4 mmol)。在 T 型玻璃三通顶部连接一个充满氮气的气球,重复抽气使反应体系完全置于氮气保护状态下,油浴加热至 67 °C 回流反应 1.0 h,期间随时用薄层层析(thin layer chromatography, TLC)监测原料反应进度。待反应结束后,抽滤收集滤液,滤液用水和乙酸乙酯萃取后,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,最后通过硅胶柱层析得到浅灰色粉末状固体 3.34 g,收率 62.1%,纯度 96.0%。

HPLC 归一化法条件为: C_{18} 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μ m);流动相为乙腈和水(两者体积比为 3 : 7),等度洗脱;流速 0.7 mL/min;检测波长 210 nm;柱温 50 °C。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (d, J = 2.91 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.16, 2.88 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.29 Hz, 1H), 3.13 (m, 3H), 3.73 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.19 (s, 3H); 高分辨质谱(high-resolution mass spectrometry, HRMS) (ESI)分析结果为: $C_{12}H_{17}F_3N_3O^+$, m/z 理论值为 276.131 8, 观测值为 276.132 4。

2.2 化合物 3 的制备

称取 3.34 g(12.1 mmol)化合物 2 加入至 100 mL 耐压瓶内,用 12 mL 的 6 mol/L 盐酸溶液将其溶解,再向体系中加入氰胺 5.10 g (121 mmol),油浴加热至 95 °C 反应 1.0 h,期间随时用 TLC 监测原料反应进度。待反应结束后,

将反应液用水和乙酸乙酯洗涤并多次震荡萃取后,收集水相,再用 2.5% 氢氧化钾水溶液将水相的 pH 值调至 13 后,继续向调成碱性的水相中加入乙酸乙酯多次震荡萃取,收集有机相,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后即可得到白色粉末状固体 3.57 g,收率 92.7%,纯度 99.4%。

HPLC 归一化法色谱条件同 2.1 节。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (dd, J = 8.91, 1.21 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.11, 3.12 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.65~3.73 (m, 4H), 2.37~2.43 (m, 4H), 2.23 (s, 3H); HRMS (ESI) 分析结果为: $C_{13}H_{19}F_3N_5O^+$, m/z 理论值为 318.153 6, 观测值为 318.153 6。

2.3 化合物 5 的制备

称取 3.57 g(11.3 mmol)化合物 3 加入至 100 mL 耐压瓶内,继续用 12 mL 的无水 DMF 溶液将化合物 3 溶解,再向体系中加入 346 g(11.3 mmol)化合物 4,油浴加热至 110 °C 反应 4 h,期间随时用 TLC 监测原料反应进度。待反应原料消耗完,向冷却至室温的耐压瓶中加入 8 mL 水,常温搅拌 1.0 h,明显有白色固体析出,此时将反应液用水抽滤、洗涤,收集滤饼并干燥,得到白色固体 2.87 g,收率 46.2%,纯度 89.8%。

HPLC 归一化法条件为: C_{18} 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μ m);流动相为乙腈和水(两者体积比为 2 : 8),等度洗脱;流速 0.7 mL/min;检测波长 210 nm;柱温 50 °C。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.15~7.18 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 9.11, 3.01 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.35 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.62 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 3.45~3.54 (m, 2H), 3.10~3.16 (m, 4H), 2.88~2.94 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.95 Hz, 3H); HRMS (ESI) 分析结果为: $C_{26}H_{31}F_3N_7O_4^+$, m/z 理论值为 562.238 4, 观测值为 562.239 0。

2.4 化合物 6 的制备

称取 2.87 g(5.1 mmol)化合物 5 加入至 50 mL 圆底烧瓶内,用 12 mL 的 0.2 mol/L 氢氧化钾乙醇溶液将其溶解,室温搅拌反应过夜,次日用 TLC 监测原料反应是否已经消耗完,若反应液中已无原料点,则用超声波震荡圆底烧瓶,发现明显有固体析出,此时将反应液抽滤,收集滤饼并干燥,得到白色粉末状固体 2.64 g,收率 96.7%,纯度 95.0%。

HPLC 归一化法条件为: C_{18} 柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈和水(两者体积比为 1 : 9), 等度洗脱; 流速 0.7 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 50 $^{\circ}$ C。 1 H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.35(d, J = 2.88 Hz, 1H), 7.15(dd, J = 9.11, 1.43 Hz, 1H), 6.75(dd, J = 9.12, 3.05 Hz, 1H), 4.48~4.54(m, 3H), 3.67~3.72(m, 2H), 3.10~3.15(m, 4H), 2.95(t, J = 7.59 Hz, 2H), 2.75(t, J = 7.68 Hz, 2H), 2.48~2.54(m, 4H), 2.21(s, 3H); HRMS (ESD)分析结果为: $C_{24}H_{27}F_3N_7O_4^+$, m/z 理论值为 534.207 1, 观测值为 534.206 9。

2.5 Onvansertib 的制备

称取 2.64 g (4.9 mmol) 化合物 6 加入至 50 mL 圆底烧瓶内, 用 15 mL 的无水 DMF 溶液将其溶解后, 依次向瓶中加入 1-羟基-1*H*-苯并三唑铵盐 1.50 g (9.8 mmol)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 酰二亚胺盐酸盐 1.89 g (9.8 mmol), 室温搅拌反应过夜, 次日用 TLC 监测反应液中无原料点后向体系加入 6 mL 水, 经超声波震荡后有固体析出, 此时将反应液抽滤, 收集滤饼并干燥, 得到白色粉末状固体 1.55 g, 即为 Onvansertib, 收率 58.7%, 纯度 92.0%。

HPLC 归一化法色谱条件同 2.1 节。 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.23(dd, J = 24.0, 16.8 Hz, 3H), 6.78(d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61(s, 3H), 3.63(s, 2H), 3.13(s, 4H), 2.96(d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44(s, 4H), 2.21(s, 3H); HRMS (ESD)分析结果为: $C_{24}H_{28}F_3N_6O_3^+$, m/z 理论值为 532.215 8, 观测值为 532.216 5。

3 结果与讨论

3.1 反应溶剂种类对化合物 3 收率的影响

在反应温度为 60 $^{\circ}$ C、反应时间为 2.0 h、反应原料氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比为 8 : 1 时, 取 3 mol/L 的反应溶剂, 分析反应溶剂种类对该反应收率的影响, 见表 1 所列。

表 1 不同溶剂种类下化合物 3 的收率 %

反应溶剂	冰醋酸	盐酸	草酸	1,4-二氧六环	乙醇
收率	10.9	38.8	21.3	3.8	18.2

由表 1 可知, 反应溶剂为盐酸溶液时, 产物收率较好, 但该数值仍未达到原研专利中该步骤的

收率^[13], 分析原因可能是反应时间从原研路线时间的 1.0 h 延长至 2.0 h, 溶剂的浓度从原研路线的 6 mol/L 降低至 3 mol/L, 盐酸浓度较低, 还不足以达到该反应需要的酸性条件。因为酸性条件可以促进氰胺的氰基中碳氮三键的电子转移至氰基的氮原子上, 最终形成胍基产物, 所以该反应溶剂的选择至关重要, 酸性较弱的溶剂不足以活化氰胺, 进而影响产物收率。

3.2 反应溶剂浓度对化合物 3 收率的影响

在反应温度为 60 $^{\circ}$ C、反应时间为 2.0 h、反应溶剂为盐酸溶液、反应原料氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比为 8 : 1 时, 分析反应溶剂的浓度对该反应收率的影响, 如图 3 所示。

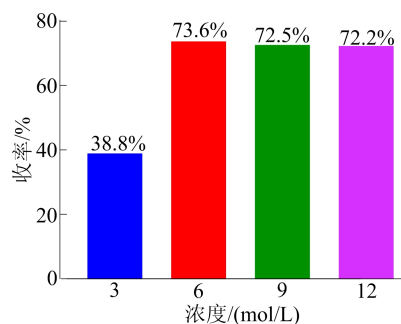


图 3 反应溶剂浓度对反应收率的影响

由图 3 可知: 当盐酸溶液浓度为 6 mol/L 时, 收率最高, 为 73.6%, 但该数值仍略低于原研专利中该步骤的收率^[13], 分析原因可能是反应时间从原研路线时间的 1.0 h 延长至 2.0 h, 会有少许双胍类的副产物产生, 从而略微影响收率; 当盐酸溶液浓度为 3 mol/L 时, 收率仅为 38.8%, 原料转化率较低, 导致苯胺中间体化合物 2 大量剩余, 大大影响该步骤收率; 随着盐酸溶液浓度的成倍增加, 收率明显有所提高, 当溶液浓度超过 6 mol/L 时, 收率增加的趋势逐渐趋于平缓, 当继续增大盐酸溶液的浓度时, 反应收率几乎保持稳定。

3.3 反应原料摩尔比对化合物 3 收率的影响

在反应溶剂为 6 mol/L 盐酸溶液、反应温度为 60 $^{\circ}$ C、反应时间为 2.0 h 时, 氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比对收率的影响如图 4 所示。

由图 4 可知, 当氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比为 10 : 1 时, 生成的化合物 3 的收率最高, 为 83.2%, 优于原研专利中该步骤的收率^[13]。这可能是由于原料摩尔比从原研路线的 8 : 1 提高至 10 : 1, 氰胺能与中间体化合物 2 发生充分

反应,避免了反应结束后,中间体化合物 2 仍有剩余,从而造成该反应收率较低。

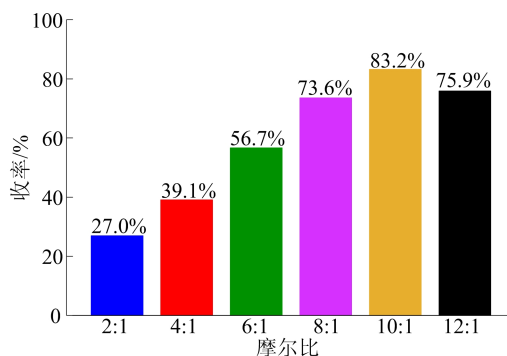


图 4 反应原料摩尔比对反应收率的影响

在反应体系中,氰胺的量过少或过多均不利于反应的进行,当氰胺和中间体化合物 2 的摩尔比按照 2 : 1 加入时,中间体化合物 2 大量剩余,收率仅为 27.0%,但随着氰胺比例的不断增加,收率也逐渐提高。作为一个亲核取代反应的反应物,氰胺既有氰基又有氨基,这两个反应基团都非常活泼,加入适量的氰胺能确保中间体化合物 2 反应完全,收率也随之提升;但是加入过量的氰胺后,目标产物化合物 3 可能会与体系中过量的氰胺进一步反应,产生较难除去的双胍类副产物,给该实验的后处理过程带来麻烦。因此,氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比对收率的影响较大,在后续研究中可以固定最佳的原料摩尔比为 10 : 1。

3.4 反应温度对化合物 3 收率的影响

在反应时间为 2.0 h、反应溶剂为 6 mol/L 盐酸溶液、反应原料氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比为 10 : 1 时,反应温度对该反应收率的影响如图 5 所示。

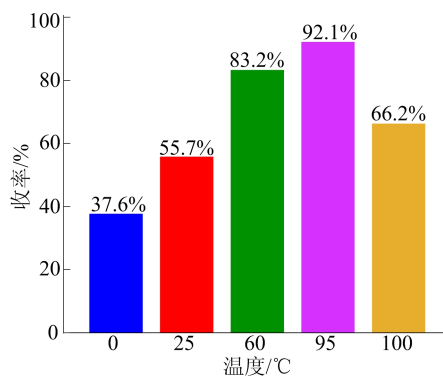


图 5 反应温度对反应收率的影响

由图 5 可知,当反应温度为 95 °C 时,收率最高,为 92.1%,相较于原研专利已有大幅度提高^[13],其原因可能为温度从 60 °C 升高至 95 °C 后,氰胺短时间内被盐酸溶液活化的速度加快,此时体系中苯胺中间体化合物 2 的氨基氮上的孤对电子进攻氰胺碳,目标产物的收率也随之增加。但温度也不宜过高,否则反应太剧烈,化合物 3 可能会分解,因此选择最佳的反应温度为 95 °C。

3.5 反应时间对化合物 3 收率的影响

在反应温度为 95 °C、反应溶剂为 6 mol/L 盐酸溶液、反应原料氰胺与苯胺中间体化合物 2 的摩尔比为 10 : 1 时,反应时间对该反应收率的影响如图 6 所示。

由图 6 可知,当反应 1.0 h 时,产物的收率达到最佳值,为 92.7%,已经明显优于原研专利中该步骤的收率^[13]。如果反应时间过短,那么反应原料难以在短时间内反应完全,但随着反应时间的延长,目标产物化合物 3 的收率也逐渐提高,直到反应时间达到 1.0 h 后,产物的收率不会因反应时间的延长而增加,甚至继续延长反应时间,化合物 3 中的氨基氮上的孤对电子会进攻体系中残余的氰胺碳,从而可能进一步生成双胍类副产物^[15]。因此控制反应时间为 1.0 h,并尽快进行该反应的后处理操作,产物的收率才能达到最佳值。

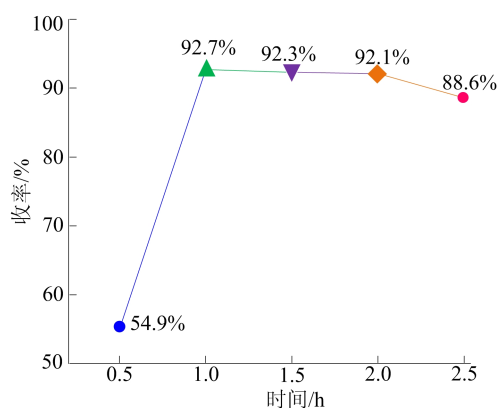


图 6 反应时间对反应收率的影响

3.6 后处理操作过程对化合物 3 收率的影响

本实验中的后处理过程对产物的收率也有一定影响,这是由于苯胺中间体化合物 2 与氰胺的亲核取代反应虽然需要盐酸溶剂的活化^[14],但是生成的化合物 3 是一种碱性物质,会与盐酸形成一种极易溶于水的盐酸盐,此时需要将体系调至碱性条件下才能顺利将芳基胍产物从盐酸盐中游

离出来。此外,原研专利中提到的后处理萃取和重结晶方法均采用安全系数较低的乙醚^[13],而换成乙酸乙酯进行萃取后,并未对该步骤产物的收率造成影响。

因此,本研究选择的后处理操作为:待反应冷却至室温后,加入水和乙酸乙酯进行第1次萃取,产物中的盐酸盐溶于水相,而一些不溶于水的杂质也被萃取进入到有机相,此时收集水相;然后用2.5% 氢氧化钾水溶液将水相的pH值调至13后,再加入等量的乙酸乙酯和水进行2次萃取,化合物3被游离进入有机相,收集有机相即为产物;最后用无水硫酸钠除去有机相中的水达到干燥的目的,减压浓缩,即可得到本文关键中间体化合物3。

4 结 论

本研究以2-三氟甲氧基-5-溴苯胺和1-甲基哌嗪作为反应起始原料,先后经过金属钯催化的Buchwald-Hartwig偶联反应、酸催化的亲核取代反应得到本文关键的芳香胍中间体化合物3。化合物3再与2-((二甲氨基)亚甲基)环己-1-酮衍生物发生嘧啶环化后,经水解反应和酰胺反应最终得到 Onvansertib。

采用单因素控制变量法分析关键的芳香胍中间体化合物3的合成工艺条件,发现提高氰胺的投料量以及反应温度对收率影响尤为明显,最终得到其最佳的合成工艺条件如下:以6 mol/L的盐酸溶液作为溶剂,选用氰胺与苯胺中间体化合物2的摩尔比为10:1,反应时间为1.0 h,反应温度为95℃。此时芳香胍中间体化合物3的收率最高,并经过¹H NMR、MS、HPLC确定了产物的结构和纯度,晶型与原研一致^[13]。经过工艺改进后,该步骤的收率(92.7%)高于原研路线的化合物3收率(76%),且反应条件温和、进程较快,工艺操作简便、经济,为 Onvansertib 的工业化生产提供了一个新思路。

[参 考 文 献]

- [1] LV X, YANG X, ZHAN M M, et al. Structure-based design and SAR development of novel selective Polo-like kinase 1 inhibitors having the tetrahydropteridin scaffold[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 184: 111769.
- [2] ILIAKI S, BEYAERT R, AFONINA I S. Polo-like kinase 1

(PLK1) signaling in cancer and beyond[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 193: 114747.

- [3] ELSAYED I, WANG X. PLK1 inhibition in cancer therapy: potentials and challenges[J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2019, 11(12): 1383-1386.
- [4] SHAKEEL I, BASHEER N, HASAN G M, et al. Polo-like kinase 1 as an emerging drug target: structure, function and therapeutic implications[J]. *Journal of Drug Targeting*, 2021, 29(2): 168-184.
- [5] LIAO C Z, YAO R S. Diversity evolution and jump of Polo-like kinase 1 inhibitors[J]. *Science China (Chemistry)*, 2013, 56(10): 1392-1401.
- [6] SRINIVAS U S, TAY N S C, JAYNES P, et al. PLK1 inhibition selectively induces apoptosis in ARID1A deficient cells through uncoupling of oxygen consumption from ATP production[J]. *Oncogene*, 2022, 41(13): 1986-2002.
- [7] GOROSHCHUK O, KOLOSENKO I, VIDARSDOTTIR L, et al. Polo-like kinases and acute leukemia[J]. *Oncogene*, 2019, 38(1): 1-16.
- [8] BERIA I, BOSSI R T, BRASCA M G, et al. NMS-P937, a 4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinazoline derivative as potent and selective Polo-like kinase 1 inhibitor[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(10): 2969-2974.
- [9] PATTERSON J C, VARKARIS A, CROUCHER P J P, et al. Plk1 inhibitors and abiraterone synergistically disrupt mitosis and kill cancer cells of disparate origin independently of androgen receptor signaling[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(2): 219-238.
- [10] BEWERSDORF J P, ZEIDAN A M. Polo-like Kinase inhibition as a therapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2021, 12(13): 1314-1317.
- [11] WANG R, HOU Y, GENG G, et al. Onvansertib inhibits the proliferation and improves the cisplatin-resistance of lung adenocarcinoma via β -catenin/c-Myc signaling pathway[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2023, 13(2): 623-637.
- [12] WANG K, OSUKA A, SONG J. Pd-catalyzed cross coupling strategy for functional porphyrin arrays[J]. *ACS Central Science*, 2020, 6(12): 2159-2178.
- [13] MICHELE C, ITALO B, GABRIELLA B M, et al. Substituted pyrazolo-quinazoline derivatives, process for their preparation and their use as kinase inhibitors; WO2008074788[P]. 2012-05-25.
- [14] 韦长梅. 胍基化合物的合成与晶体结构研究[D]. 南京: 南京工业大学, 2004.
- [15] ANGELBELLO A J, BENHAMOU R I, RZUCZEK S G, et al. A small molecule that binds an RNA repeat expansion stimulates its decay via the exosome complex[J]. *Cell Chemical Biology*, 2021, 28(1): 34-45.

(责任编辑 闫杏丽)