尼拉帕利的合成工艺改进

徐洋杰[1,2]，王天悯[1,2]，陈寅波[1,2]，朱雪焱[1,2]*

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：优化了尼拉帕利（**1**）的合成工艺。（*S*）-3-（4- 氨基苯基）哌啶 -1- 甲酸叔丁酯（**2**）与 3- 甲酰基 -2- 硝基苯甲酸甲酯（**3**）经缩合反应，得（*S*,*E*）-3-[4-[[3-（甲氧基羰基）-2- 硝基苯亚甲基］氨基］苯基］哌啶 -1- 甲酸叔丁酯（**4**），经 Cadogan 反应、碱性水解反应、酰胺化反应得（*S*）-3-[4-（7- 氨基甲酰基 -2*H*- 吲唑 -2- 基）苯基］哌啶 -1- 甲酸叔丁酯（**6**），最后与对甲苯磺酸一水合物反应得目标产物 **1**。该研究开发并采用由三环己基膦（PCy_3）和二氯二氧化钼 -*N*,*N*- 二甲基甲酰胺配合物［$MoO_2Cl_2(DMF)_2$］组成的全新催化体系，用于 Cadogan 反应，可避免使用危险品叠氮化钠。同时，采用 4 步连续进行的叠缩工艺，中间体 **4** 无需分离和纯化，由此避免了收率损失。总收率由 39%（原研工艺）提升至 70%。纯度 99.28%，*ee* 值 99.72%。

关键词：尼拉帕利；多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂；抗肿瘤药；Cadogan 反应；催化剂组合；合成；工艺改进

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0905-05

引用：徐洋杰, 王天悯, 陈寅波, 等. 尼拉帕利的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 905-909. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.004

Improved Synthesis Process of Niraparib

XU Yangjie[1,2], WANG Tianmin[1,2], CHEN Yinbo[1,2], ZHU Xueyan[1,2]*

(*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The synthesis process of niraparib (**1**) was improved. *tert*-Butyl (*S*)-3-(4-aminophenyl) piperidine-1-carboxylate (**2**) was condensed with methyl 3-formyl-2-nitrobenzoate (**3**) to obtain *tert*-butyl (*S*,*E*)-3-[4-[[3-(methoxycarbonyl)-2-nitrobenzylidene]amino]phenyl]piperidine-1-carboxylate (**4**). Then, the compound **4** was subjected sequentially to the Cadogan reaction, alkaline hydrolysis reaction, and amidation reaction to obtain *tert*-butyl (*S*)-3-[4-(7-carbamoyl-2*H*-indazol-2-yl) phenyl]-piperidine-1-carboxylate (**6**). Finally, **6** reacted with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate to afford target compound **1**. A new catalytic system was successfully developed using the combination of tricyclohexylphosphine (PCy_3) and $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ catalyst to avoid the use of hazardous sodium azide. In addition, a four-step telescoped process was adopted, whereby intermediate **4** required no separation and purification to avoid yield loss. The overall yield was increased from 39% (original process) to 70% , with a HPLC purity of 99.28% and an *ee* value of 99.72% .

Key Words: niraparib; poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; antineoplastics; Cadogan reaction; catalyst combination; synthesis; process improvement

尼拉帕利（niraparib，**1**），化学名为（*S*）-2-[4-（哌啶 -3- 基）苯基］-2*H*- 吲唑 -7- 甲酰胺对甲苯磺酸盐一水合物，是一款多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，可抑制细胞对 DNA 损伤的修复[1]，由默沙东公司研发。2017 年 3 月，**1** 经 FDA 批准上市，商业名为 Zejula®，适用于基于铂的化疗有完全或部分反应的晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者

收稿日期：2025-12-22

作者简介：徐洋杰，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：朱雪焱，博士，研究员，硕士生导师，从事药物工艺优化与产业化的研究。

的维持治疗[2]。2019年12月，**1**在中国批准上市[3-6]。

近年来，已有较多文献报道了**1**的合成方法[7-10]，主要分为两大类。第一类，以手性苯胺为关键原料，与芳香醛缩合后经叠氮化钠环合反应得**1**。第二类，以手性溴苯为关键原料，与吲唑环发生Ullmann偶联得**1**。目前，相对成熟的合成路线是基于原研公司的第一类合成方法，具体如图1所示。

以（*S*）-3-（4-氨基苯基）哌啶-1-甲酸叔丁酯（**2**）为起始物，与3-甲酰基-2-硝基苯甲酸甲酯（**3**）经缩合反应，得亚胺中间体（*S*,*E*）-3-[4-[[3-（甲氧基羰基）-2-硝基苯亚甲基]氨基]苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（**4**）。**4**在叠氮化钠存在下，环化得吲唑环中间体（*S*）-2-[4-[1-（叔丁氧羰基）哌啶-3-基]苯基]-2*H*-吲唑-7-甲酸甲酯（**5**）。**5**在碱性条件下水解，并进一步酰胺化得（*S*）-3-[4-（7-氨基甲酰基-2*H*-吲唑-2-基）苯基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（**6**）。最后，与对甲苯磺酸一水合物经酸解反应得**1**[7]。总收率39%（以**2**计），纯度99%。但该路线也存在以下不足：①涉及使用危险化学品叠氮化钠，且环合反应温度高达110 ℃，存在潜在的安全风险。②中间体**4**分离纯化时，收率损失较大。③中间体**6**需柱色谱纯化，不利于工艺放大。④总收率较低（39%）。

基于上述不足，本研究对上述路线进行优化。中间体**4**不分离纯化，直接以粗品形式继续反应，以减少损失。同时，使用其他反应替代后续需叠氮化钠参与的步骤，在提高反应转化率的同时省去了中间体**6**的纯化操作，提高路线总收率。

由化合物**4**制备**5**时，在不改变底物的前提下，尝试其他试剂代替叠氮化钠。经文献[11]调研发现，膦试剂可将芳环上的硝基还原为氮宾，插入位置邻近的双键，从而完成环合反应。因此，本研究筛选了7种不同的膦试剂，分别为亚磷酸三乙酯[$P(OEt)_3$][12]、亚磷酸三甲酯[$P(OCH_3)_3$]、三（二乙胺基）膦[$P(NEt_2)_3$]、三苯基膦（PPh_3）、甲基二苯基膦（CH_3-P-Ph_2）、三环己基膦（PCy_3）和三正丁基膦[$P(n\text{-}Bu)_3$]。考察时设定化合物**4**的投料量均为1.0 g，结果显示选用PCy_3时转化率较高，可达78.5%。

分析PCy_3提高收率的潜在原因分析如下：①Cadogan反应的初始动力来自磷原子上的孤对电子进攻硝基氧原子的反键轨道，生成P^+中间体，因此膦试剂孤对电子的进攻能力差异会直接影响反应能垒[13]。②膦的位阻也会影响副反应的能垒，位阻越大，副反应影响越小。因此，膦试剂的选择需要同时考虑其进攻能力与位阻影响，PCy_3达成了2种影响因素的平衡，故作为优化膦试剂。

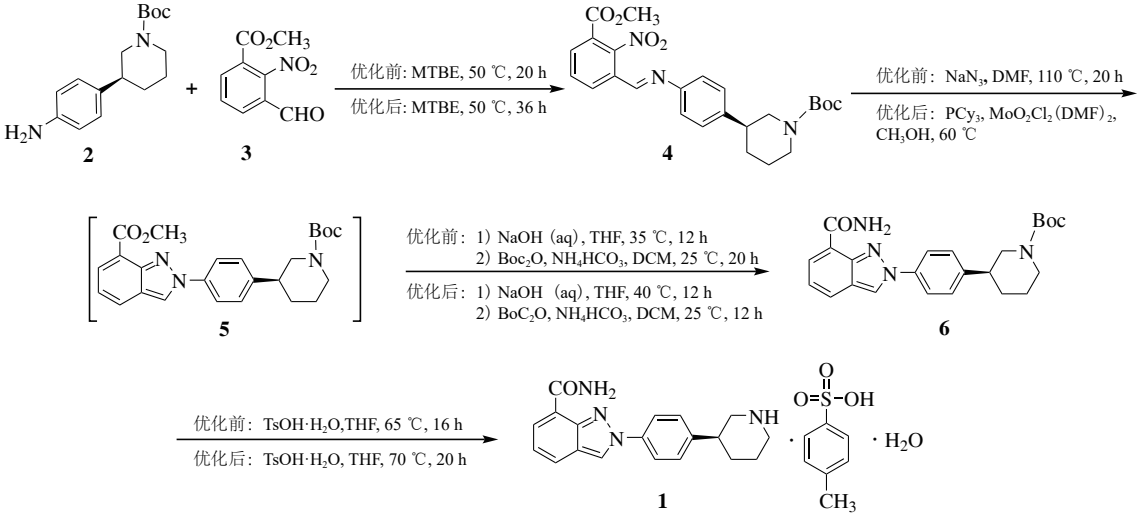


图1　1的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

进一步优化 PCy_3 的使用当量和催化剂。当 PCy_3 用量为 3.0 当量时，转化率可达 78.5%；当用量少于 3.0 当量时，转化率会明显降低。经文献[14]调研发现，膦试剂搭配钼（Mo）催化剂的组合，可能会满足降低 PCy_3 用量且保证转化率的需求。基于此，本研究筛选了 2 种 Mo 试剂，即二氯二氧化钼（MoO_2Cl_2）和二氯二氧化钼 -*N*,*N*- 二甲基甲酰胺配合物［$MoO_2Cl_2(DMF)_2$］。试验结果表明，在 $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ 的作用下，降低膦试剂的用量至 2.1 当量时，转化率提升至 88.5%。由于 MoO_2Cl_2 是一种无机化合物，在空气中的稳定性较低，易潮解，放出氯化氢气体并形成三氧化钼（MoO_3）。当 MoO_2Cl_2 与 DMF 形成配合物 $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ 后，DMF 中的羰基氧能与 MoO_2Cl_2 的中心形成配位键，显著提升稳定性。因此，$MoO_2Cl_2(DMF)_2$ 的催化效果明显优于 MoO_2Cl_2。反应过程中观察到，当催化剂当量大于 0.05 时，反应趋于完全，继续增加催化剂用量对反应影响不大。因此，催化剂用量优选为 0.05 当量。筛选不同反应溶剂的结果显示，质子型溶剂的反应转化率较优。在反应过程中，伯醇会与底物发生酯交换生成副产物，导致杂质种类增加。以甲醇做溶剂时反应转化率优异，高达 95.0%，故选用。同时，反应温度优选为 60 ℃。由此，Cadogan 反应最终优化条件确定为：在 0.05 当量 $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ 催化剂的作用下，PCy_3 由 3.0 当量降低至 2.1 当量。此条件下，反应转化率由 78.5% 提升至 95.0%，有效降低了生产成本。

原研路线中，中间体 **4** 的分离纯化会导致收率损失，因此本研究考虑采用中间体 **4** 不纯化、直接进行下一步 Cadogan 反应的策略。原研路线中，合成中间体 **4** 的反应近乎完全转化，但分离和纯化不可避免会造成收率损失。对此，本研究采取了叠缩工艺策略，将 **4** 粗品直接投入下一步 Cadogan 反应。该策略有效避免了纯化造成的收率损失，且提高了合成效率。此外，针对该 Cadogan 反应的工艺优化已完成，可确保高转化率生成化合物 **6**（4 步收率 82%），同样无需进行分离纯化。

综上所述，将 PCy_3 和 $MoO_2Cl_2(DMF)_2$ 组成的全新催化体系应用于 Cadogan 反应，能避免叠氮化钠使用，完成关键片段 2*H*- 吲唑的构建；将反应温度优化为 60 ℃，相较于原研路线（110 ℃）条件更加温和。另外，省去原研路线中化合物 **4** 的分离和纯化步骤，改进为 4 步反应连续进行的叠缩工艺，得到的化合物 **6** 由于转化率提升，无需额外的柱色谱纯化。本工艺的总收率由 39%（原研工艺）提升至 70%，产物纯度 99.28%，*ee* 值 99.72%。对 **1** 的金属残留量检测结果为 1.6 μg/g，符合 ICH Q3D（R2）标准《元素杂质指导原则》。

实验部分

二氯二氧化钼 -*N*,*N*- 二甲基甲酰胺配合物［$MoO_2Cl_2(DMF)_2$］

将钼酸铵四水合物（2.50 g，2 mmol）的水溶液（5 mL）和浓盐酸（4.20 g，50 mmol）加至 50 mL 反应瓶中。室温搅拌 10 ～ 15 min，得到无色溶液，以及大量沉淀的固体（即氯化铵）。搅拌下加入乙醚（15 mL），剧烈振摇 1 ～ 2 min。静置分层后，收集上层有机相，水相再用乙醚萃取（10 mL×2）。有机相合并后，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤饼用乙醚（5 mL×2）洗涤。收集全部乙醚液，边搅拌边滴加 DMF（2 mL），有白色固体析出，继续搅拌 5 min，过滤出白色微晶沉淀，滤饼用乙醚（3 mL×3）洗涤，于 25 ℃减压干燥，得白色粉末状固体（3.67 g，75.5%）。mp 160.9 ～ 164.2 ℃。

（*S*,*E*）-3-［4-［［3-（甲氧基羰基）-2- 硝基苯亚甲基］氨基］苯基］哌啶 -1- 甲酸叔丁酯（4）

将化合物 **2**（50.0 g，181 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）、化合物 **3**（37.8 g，181 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）和甲基叔丁基醚（360 mL）依次加入 1 L 三口反应瓶中。氮气保护，加热至 50 ℃，搅拌反应 36 h 后降至室温，反应液减压浓缩后得浅黄色固体，即化合物 **4**，直接用于下一步反应。mp 123.5 ～ 124.0 ℃。

纯度 97.05%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters SunFire C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 乙酸铵水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—

25 min，A 90%—10%；25—35 min，A 10%；35—36 min，A 10%—90%；36—45 min，A 90%）；柱温 30 ℃；检测波长 210 nm；流速 1.0 mL/min。保留时间 26.1 min］。ESI-MS（*m/z*）：468.50［M+H］$^+$。

（*S*）-2-［4-［1-（叔丁氧羰基）哌啶-3-基］苯基］-2*H*-吲唑-7-甲酸甲酯（5）

将甲醇（785 mL）、化合物 **4**（78.5 g，168 mmol）、PCy_3（98.9 g，353 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）和钼酸铵四水合物（2.89 g，8.40 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）加至 2 L 反应瓶中。氮气保护，升温至 60 ℃，搅拌反应 12 h 后降至室温，反应液浓缩至 100 mL，再加入 THF（300 mL），经硅藻土过滤后，得化合物 **5** 的 THF 溶液，直接用于下一步反应。纯度 95.03%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间 13.6 min）。ESI-MS（*m/z*）：436.11［M+H］$^+$。

（*S*）-3-［4-（7-氨基甲酰基-2*H*-吲唑-2-基）苯基］哌啶-1-甲酸叔丁酯（6）

将 **5** 的 THF 溶液（380 mL）加至 3 L 反应瓶中，再加入 THF（785 mL）和 2.5 mol/L 氢氧化钠水溶液（393 mL），加热至 40 ℃，搅拌反应 12 h。反应液降至室温，静置分层，向有机相中加入饱和氯化钠水溶液（393 mL）和 2 mol/L 盐酸（393 mL），静置分层，有机相减压浓缩得到黄色固体，即（*S*）-2-［4-［1-（叔丁氧羰基）哌啶-3-基］苯基］-2*H*-吲唑-7-甲酸粗品（77.9 g）。

将（*S*）-2-［4-［1-（叔丁氧羰基）哌啶-3-基］苯基］-2*H*-吲唑-7-甲酸粗品（77.9 g）和 DCM（393 mL）加至 1 L 反应瓶中，溶清，加入二碳酸二叔丁酯（45.9 g，210 mmol）、DCM（80 mL）、吡啶（13.4 g，169 mmol）和碳酸氢铵（16.6 g，210 mmol），室温搅拌反应 12 h。向反应液中缓慢滴入 1 mol/L 盐酸（393 mL），静置分层，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得黄色固体，即 **6** 粗品（68.3 g）。

向 **6** 粗品中加入 DCM 和甲基叔丁基醚（体积比 1∶1）的混合溶液（785 mL），搅拌 2 h，过滤，滤饼于 35 ℃减压干燥，得浅黄色固体 **6**（62.4 g，82%），纯度 95.25%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间 20.6 min）。^{1}H NMR（600 MHz，$CDCl_3$）δ：9.06（s，1H），8.51（s，1H），8.28 ～ 8.32（m，1H），7.89（dd，*J*=8.4、1.2 Hz，1H），7.83（d，*J*=8.0 Hz，2H），7.41（d，*J*=8.4 Hz，2H），7.23 ～ 7.26（m，1H），6.40（s，1H），4.17 ～ 4.29（m，2H），3.21（s，1H），2.75 ～ 2.81（m，2H），2.06 ～ 2.09（m，1H），1.78 ～ 1.81（m，1H），1.59 ～ 1.70（m，2H），1.49（s，9H）。ESI-MS（*m/z*）：421.15［M+H］$^+$。

尼拉帕利（1）

将 **6**（53.0 g，126 mmol）加至 2 L 反应瓶中，依次加 THF（734 mL）、水（40 mL）和对甲苯磺酸一水合物（36.0 g，189 mmol，安徽泽升科技股份有限公司）。氮气保护，升温至 70 ℃搅拌反应 20 h，反应完全后，冷却至室温，搅拌过夜，析出大量固体，过滤，用 THF（81 mL）洗涤，干燥后得到白色固体 **1**（55.4 g，86%）。纯度 99.28%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间 11.4 min）；其中，金属残留量为 1.6 μg/g［委托上海医药工业研究院有限公司分析测试中心检测］；*ee* 值 99.72%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRAL PAK AS-H 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷和 0.1%乙醇胺的异丙醇（体积比 90∶10）的混合溶液；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm；流　速 0.7 mL/min］。^{1}H NMR（600 MHz，CD_3OD）δ：8.95（s，1H），8.14（d，*J*=6.6 Hz，1H），8.01 ～ 8.04（m，3H），7.70 ～ 7.74（m，2H），7.49 ～ 7.52（m，2H），7.20 ～ 7.28（m，3H），3.44 ～ 3.48（m，2H），3.04 ～ 3.16（m，3H），2.34（s，3H），2.05 ～ 2.09（m，2H），1.85 ～ 1.94（m，2H）。ESI-MS（*m/z*）：321.20［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ Murai J, Huang S N, Das B B, *et al*. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors［J］. *Cancer Res*, 2012, **72**(21): 5588-5599.

［2］ Ison G, Howie L J, Amiri-kordestani L, *et al*. FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinumbased chemotherapy［J］. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(17): 4066-4071.

［3］ 王燕婷, 戴媛媛, 孙阳春, 等. 药学视角下的聚腺苷二磷酸

核糖聚合酶抑制剂在卵巢癌中的应用进展[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(13): 1200-1206.

[4] 孔北华, 刘继红, 黄鹤, 等. 卵巢癌PARP抑制剂临床应用指南(2022版)[J]. 现代妇产科进展, 2022, **8**(3): 64-77.

[5] Zai Lab announces NMPA approval of Zejula® (niraparib) for first-line maintenance treatment of ovarian cancer in China [EB/OL]. (2019-12-27)[2025-12-22]. https://www.nasdaq.com/press-release/zai-lab-announces-nmpa-approval-of-zejular-niraparib-in-china-as-maintenance-therapy.

[6] González-martín A, Pothuri B, Vergote I, *et al*. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, **381**(25): 2391-2402.

[7] Wallace D J, Baxter C A, Brands K J M, *et al*. Development of a fit-for-purpose large-scale synthesis of an oral PARP inhibitor [J]. *Org Process Res Dev*, 2011, **15**: 831-840.

[8] Chung C K, Bulger P G, Kosjek B, *et al*. Process development of C-N cross-coupling and enantioselective biocatalytic reactions for the asymmetric synthesis of niraparib [J]. *Org Process Res Dev*, 2013, **18**(1): 215-227.

[9] 崔效源, 张美慧, 高河勇, 等. 尼拉帕尼合成工艺改进[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(6): 474-478.

[10] 江苏食品药品职业技术学院. 一种制备尼拉帕尼及其中间体的新方法: CN201910450429.3 [P]. 2019-05-28.

[11] Genung N E, Wei L, Aspnes G E. Regioselective synthesis of 2*H*-indazoles using a mild, one-pot condensation-cadogan reductive cyclization [J]. *Org Lett*, 2014, **16**(11): 3114-3117.

[12] 陕西科技大学. 一种制备Niraparib的合成方法: CN201610871480.8 [P]. 2016-09-30.

[13] Kempf B, Mayr H. Rates and equilibria of the reactions of tertiary phosphanes and phosphites with benzhydrylium ions [J]. *Chem Eur J*, 2005, **11**(3): 917-927.

[14] Reis M C, Marín-Luna M, LóPez C S, *et al*. Mechanism of the molybdenum-mediated cadogan reaction [J]. *ACS Omega*, 2018, **3**(6): 7019-7026.

