



西安交通大学

研究生创新教育系列教材

当代新药合成工艺

Contemporary Drug Synthesis Process

编著 孟歌



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS



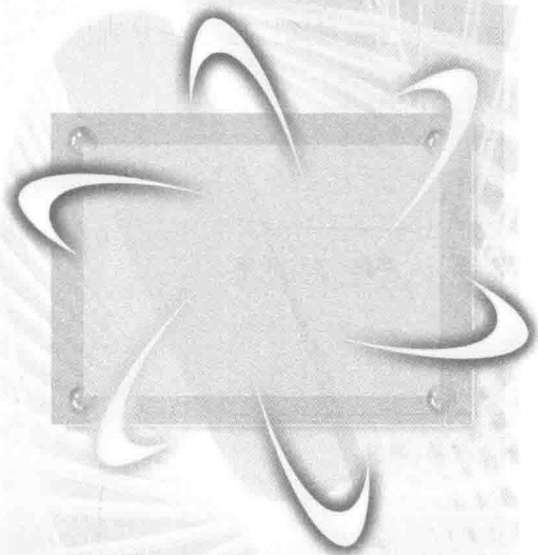
西安交通大学

研究生创新教育系列教材

当代新药合成工艺

Contemporary Drug Synthesis Process

编著 孟歌



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

当代新药合成工艺=Contemporary drug synthesis
process/孟歌编著. —西安:西安交通大学出版社,
2014.12

西安交通大学研究生创新教育系列教材
ISBN 978-7-5605-6859-1

I. ①当… II. ①孟… III. ①药物-化学合成-研究
生-教材 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 14-011929 号



书 名 当代新药合成工艺
编 著 孟 歌
责任编辑 宋伟丽 王银存

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)
(029)82668315(总编办)

传 真 (029)82668280

印 刷 陕西丰源印务有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 27 彩页 1 页 字数 651 千字

版次印次 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6859-1/TQ·19

定 价 63.00 元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82668803 (029)82668804

读者信箱:med_xjup@163.com

版权所有 侵权必究

总 序

创新是一个民族的灵魂,也是高层次人才水平的集中体现。因此,创新能力的培养应贯穿于研究生培养的各个环节,包括课程学习、文献阅读、课题研究等。文献阅读与课题研究无疑是培养研究生创新能力的重要手段,同样,课程学习也是培养研究生创新能力的重要环节。通过课程学习,使研究生在教师指导下,获取知识的同时理解知识创新过程与创新方法,对培养研究生创新能力具有极其重要的意义。

西安交通大学研究生院围绕研究生创新意识与创新能力改革研究生课程体系的同时,开设了一批研究型课程,支持编写了一批研究型课程的教材,目的是为了推动在课程教学环节加强研究生创新意识与创新能力的培养,进一步提高研究生培养质量。

研究型课程是指以激发研究生批判性思维、创新意识为主要目标,由具有高学术水平的教授作为任课教师参与指导,以本学科领域最新研究和前沿知识为内容,以探索式的教学方式为主导,适合于师生互动,使学生有更大的思维空间的课程。研究型教材应使学生在学习过程中可以掌握最新的科学知识,了解最新的前沿动态,激发研究生科学研究的兴趣,掌握基本的科学方法,把教师为中心的教学模式转变为以学生为中心教师为主导的教学模式,把学生被动接受知识转变为在探索研究与自主学习中掌握知识和培养能力。

出版研究型课程系列教材,是一项探索性的工作,有许多艰苦的工作。虽然已出版的教材凝聚了作者的大量心血,但毕竟是一项在实践中不断完善的工作。我们深信,通过研究型系列教材的出版与完善,必定能够促进研究生创新能力的培养。

西安交通大学研究生院

前 言

每个新药的诞生往往凝聚着人类智慧和巨额资金,也是医药科技发展的新里程碑。一种新药研制费用约为 8 亿~12 亿美元,历时 8~14 年,需要上百乃至上千名跨学科、跨行业的优秀科学家参与。近年来全球范围内新药开发日新月异,各种品类繁多的新药不断问世,药物合成的新方法、新策略不断问世,充实了药物设计与合成的研究内容。药物合成路线设计所涉及的范围非常广泛,除药物化学、药物设计学、有机合成基本理论外,实验室合成、工业生产工艺等实践环节也必须考虑。了解国外新药信息和相关研究进展对于我国新药研发有直接帮助作用和间接指导意义。我们可从中汲取经验和教训,少走弯路,减少浪费和降低损失。研究已知药物的合成路线和工艺对于改善正在应用的合成工艺路线、降低生产成本、合理设计新药合成工艺路线将有很大帮助。

我国医药工业发展虽已成绩斐然,但在小分子药物设计、开发生产与研究应用方面起步较晚,其步伐远落后于西方发达国家,因此有必要进一步加快我国制药工业的发展。我国国情和新药研发的难度与风险决定了我国的制药工业在今后相当长一段时间内要采取合法仿制国外药与自主研发新药相结合的战略措施。对于制药企业而言,一种好的药物合成路线可大大缩短生产周期、简化生产工艺、降低生产成本、节约能源、减少或消除对环境的化学污染,经济效益及社会效益极为显著。

考虑到我国医药工业发展上述诸多特点,本书共收录本世纪以来国内外上市的一类新药 35 个,把具有相似药理活性的药物归纳总结在同一章中,这是由于具有类似药理活性的药物常具有相似的母核,把这些类同的药物放在一章以方便比较讨论和类比,每章再按照药物结构种类分节论述,每节具体内容包括药物的化学结构、正名、异名、中英文化学名称、开发单位、首次上市时间和国家、性状、药理活性、适应证、临床用途、相关亮点分析、逆合成分析、合成工艺路线、光谱数据、参考文献等。其中合成工艺部分包含多条合成路线,并附有综合分析和比较,对推荐合成路线每步反应的具体操作都有详细的文字阐述,其他合成路线则以合成路线为主线,分别配以简单文字叙述。另外,为便于英语教学和对外交流,药物品名、章节标题和个别合成段落还配以英文对照,部分段落直接尝试用英文撰写。值得注意的是,本书所收录的新药已被国家新版的执业药师考试大纲新增收录,收率比例超过 30%,这从另外一个侧面也说明了这些药物的重要性。

药物研发是一个永不衰落的朝阳行业,其研发工作投入的人力、财力、物力相当巨大。相信会有成千上万的优秀科学家跻身到工艺研制和新药研发的浩浩荡荡的大军行列,此书正要为这些人员提供一个参考读物。本书还可作为制药工程、药物化学专业本科生或研究生的参

考教材,也可供药学、有机化学、应用化学等相关专业大专院校师生教学参考。对于从事药物合成开发生产和新药研制应用工作的各类科研技术人员,以及从事化工、有机药物生产工程技术人员,本书也具有较好阅读参考价值。

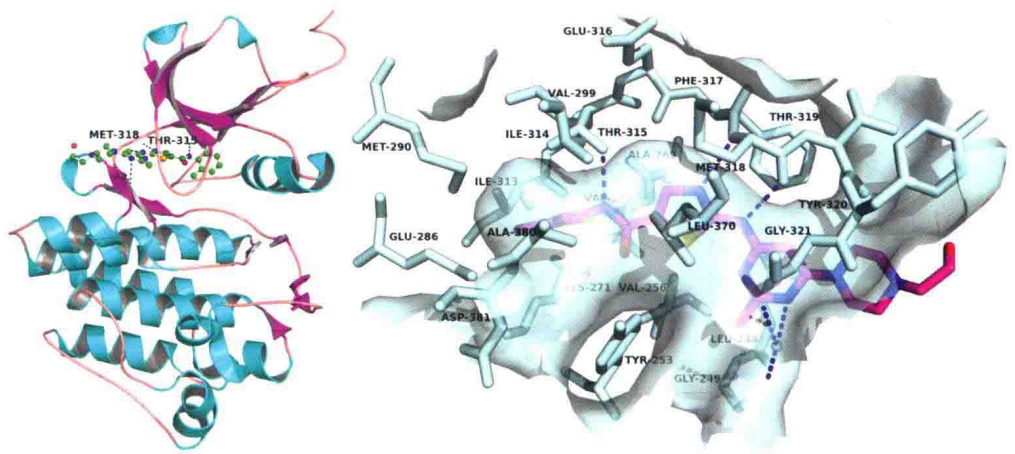
本书的问世乃众缘和合的结果,也是集体智慧的结晶,在此感谢一切促成此书出版的缘起。实际编写过程得到西安交通大学药学院全体师生的帮助和建议。书稿整理和绘图工作也同样凝聚着众人的心血和辛苦劳动。特此郑重鸣谢以下参与书稿具体编写、中文部分的图形绘制及文字和文献校对的人员:葛维娟负责整理第5章的部分图形绘制;张解和负责整理第6章的部分图形绘制;童静负责整理第7章和第4章第4节的文字整理和部分图形绘制;张凤负责整理第8~9章的部分图形绘制;任翠翠负责整理第4章第2~3节的部分图形绘制;汪莎负责整理第1章第3节和第7章第2节的部分图形绘制、附录3~4的整理及校对和文献核对工作。另外,童静、张凤、任翠翠三位同学还参与本书的后期校对工作,再次致以感谢。

由于作者水平有限,编写时间仓促,所选药物的数目有限,疏漏之处在所难免。在此只当抛砖引玉,欢迎广大读者不吝指正。若能得到你们的厚爱,则当继续努力汇集更多新药,以便日后筹措第二部,以饕更多读者。

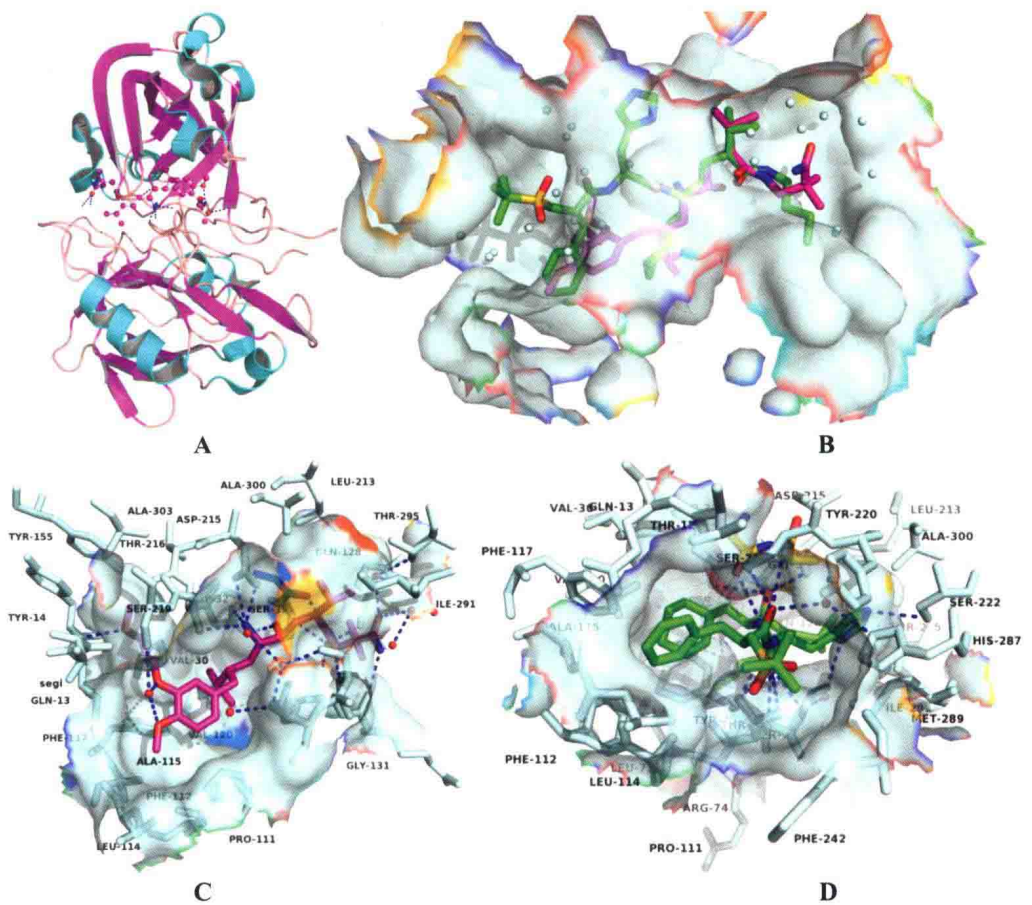
孟 歌

2015年2月

西安交通大学药学院



彩图 1.2.2 达沙替尼与 Bcr - Abl 激酶的结合模型
 (左:达沙替尼与 Bcr - Abl 复合物晶体结构,右:达沙替尼与 Bcr - Abl 结合部位的氨基酸残基)



彩图 5.4.2 阿利克仑与靶标相互作用单晶衍射图分析
 (A:阿利克仑和肾素复合物晶体结构,B:阿利克仑与肽类抑制剂 CGP38560A 结合模式对比,
 C:阿利克仑和肾素结合部位氨基酸残基,D:CGP38560A 和肾素结合部位的氨基酸残基)

目 录

第 1 章 蛋白激酶抑制剂	(1)
1.1 舒尼替尼	(3)
1.1.1 舒尼替尼概述	(3)
1.1.2 舒尼替尼的逆向合成分析	(4)
1.1.3 舒尼替尼的合成路线及评价	(4)
1.2 达沙替尼	(17)
1.2.1 达沙替尼概述	(17)
1.2.2 达沙替尼的逆向合成分析	(18)
1.2.3 达沙替尼的合成路线及评价	(19)
1.3 厄洛替尼	(30)
1.3.1 厄洛替尼概述	(30)
1.3.2 厄洛替尼的逆向合成分析	(32)
1.3.3 厄洛替尼的合成路线及评价	(33)
1.4 索拉非尼	(43)
1.4.1 索拉非尼概述	(43)
1.4.2 索拉非尼的逆向合成分析	(45)
1.4.3 索拉非尼的合成路线及评价	(46)
1.5 恩沙托林	(56)
1.5.1 恩沙托林概述	(56)
1.5.2 恩沙托林的逆向合成分析	(57)
1.5.3 恩沙托林的合成路线及评价	(59)
第 2 章 核苷类似物抗癌药	(66)
2.1 氟法拉滨	(67)
2.1.1 氟法拉滨概述	(67)
2.1.2 氟法拉滨的逆向合成分析	(67)
2.1.3 氟法拉滨的合成路线及评价	(68)
2.2 吉西他滨	(76)
2.2.1 吉西他滨概述	(76)
2.2.2 吉西他滨的逆向合成分析	(77)
2.2.3 吉西他滨的合成路线及评价	(78)
2.3 地西他滨	(83)
2.3.1 地西他滨概述	(83)
2.3.2 地西他滨的逆向合成分析	(84)

2.3.3 地西他滨的合成路线及评价	(84)
第3章 半合成天然抗癌药	(91)
3.1 多西他赛	(91)
3.1.1 多西他赛概述	(91)
3.1.2 多西他赛的逆向合成分析	(92)
3.1.3 多西他赛的合成路线及评价	(93)
3.2 拓扑替康	(100)
3.2.1 拓扑替康概述	(100)
3.2.2 拓扑替康的逆向合成分析	(101)
3.2.3 拓扑替康的合成路线及评价	(102)
第4章 烷化剂及其他抗肿瘤药	(107)
4.1 替莫唑胺	(108)
4.1.1 替莫唑胺概述	(108)
4.1.2 替莫唑胺的逆向合成分析	(109)
4.1.3 替莫唑胺的合成路线及评价	(110)
4.2 奥沙利铂	(117)
4.2.1 奥沙利铂概述	(117)
4.2.2 奥沙利铂的逆向合成分析	(118)
4.2.3 奥沙利铂的合成路线及评价	(119)
4.3 来那度胺	(124)
4.3.1 来那度胺概述	(124)
4.3.2 来那度胺的逆向合成分析	(125)
4.3.3 来那度胺的合成路线及评价	(126)
4.4 伊班膦酸	(135)
4.4.1 伊班膦酸概述	(135)
4.4.2 伊班膦酸钠的逆向合成分析	(137)
4.4.3 伊班膦酸的合成路线及评价	(138)
第5章 心血管系统药物	(146)
5.1 匹伐他汀钙	(147)
5.1.1 匹伐他汀钙概述	(147)
5.1.2 匹伐他汀钙的逆向合成分析	(148)
5.1.3 匹伐他汀钙的合成路线及评价	(149)
5.2 伊洛前列素	(159)
5.2.1 伊洛前列素概述	(159)
5.2.2 伊洛前列素的逆向合成分析	(160)
5.2.3 伊洛前列素的合成路线及评价	(161)
5.3 奥美沙坦酯	(182)
5.3.1 奥美沙坦酯概述	(182)

5.3.2 奥美沙坦酯的逆向合成分析	(183)
5.3.3 奥美沙坦酯的合成路线及评价	(184)
5.4 阿利克仑	(200)
5.4.1 阿利克仑概述	(200)
5.4.2 阿利克仑的逆向合成分析	(202)
5.4.3 阿利克仑的合成路线及评价	(203)
5.5 雷诺嗪	(214)
5.5.1 雷诺嗪概述	(214)
5.5.2 雷诺嗪的逆向合成分析	(214)
5.5.3 雷诺嗪的合成路线及评价	(214)
第 6 章 抗病毒药	(220)
6.1 恩替卡韦	(221)
6.1.1 恩替卡韦概述	(221)
6.1.2 恩替卡韦的逆向合成分析	(222)
6.1.3 恩替卡韦的合成路线及评价	(223)
6.2 替比夫定	(239)
6.2.1 替比夫定概述	(239)
6.2.2 替比夫定的逆向合成分析	(239)
6.2.3 替比夫定的合成路线及评价	(240)
第 7 章 抗抑郁药	(249)
7.1 艾司西酞普兰	(250)
7.1.1 艾司西酞普兰概述	(250)
7.1.2 艾司西酞普兰的逆向合成分析	(251)
7.1.3 艾司西酞普兰的合成路线及评价	(252)
7.2 度洛西汀	(262)
7.2.1 度洛西汀概述	(262)
7.2.2 度洛西汀的逆向合成分析	(262)
7.2.3 度洛西汀的合成路线及评价	(263)
第 8 章 抗哮喘药	(279)
8.1 环索奈德	(280)
8.1.1 环索奈德概述	(280)
8.1.2 环索奈德的逆向合成分析	(281)
8.1.3 环索奈德的合成路线及评价	(281)
8.2 福莫特罗	(284)
8.2.1 福莫特罗概述	(284)
8.2.2 福莫特罗的逆向合成分析	(285)
8.2.3 福莫特罗的合成路线及评价	(285)
8.3 塞曲司特	(297)

8.3.1 塞曲司特概述	(297)
8.3.2 塞曲司特的逆向合成分析	(297)
8.3.3 塞曲司特的合成路线及评价	(297)
第9章 喹诺酮类抗菌药	(304)
9.1 巴洛沙星	(305)
9.1.1 巴洛沙星概述	(305)
9.1.2 巴洛沙星的逆向合成分析	(306)
9.1.3 巴洛沙星的合成路线及评价	(307)
9.2 革替沙星	(315)
9.2.1 革替沙星概述	(315)
9.2.2 革替沙星的逆向合成分析	(315)
9.2.3 革替沙星的合成路线及评价	(317)
第10章 非甾体抗炎药	(325)
10.1 依托西布	(326)
10.1.1 依托西布概述	(326)
10.1.2 依托西布的逆向合成分析	(327)
10.1.3 依托西布的合成路线及评价	(328)
第11章 其他类药物	(336)
11.1 抗老年痴呆药盐酸美金刚	(337)
11.1.1 盐酸美金刚概述	(337)
11.1.2 盐酸美金刚的逆向合成分析	(338)
11.1.3 盐酸美金刚的合成路线及评价	(339)
11.2 抗便秘药鲁比前列酮	(346)
11.2.1 鲁比前列酮概述	(346)
11.2.2 鲁比前列酮的逆向合成分析	(348)
11.2.3 鲁比前列酮的合成路线及评价	(351)
11.3 抗呕吐药阿瑞匹坦	(359)
11.3.1 阿瑞匹坦概述	(359)
11.3.2 阿瑞匹坦的逆向合成分析	(360)
11.3.3 阿瑞匹坦的合成路线及评价	(361)
11.4 抗失眠药茚地普隆	(373)
11.4.1 茚地普隆概述	(373)
11.4.2 茚地普隆的逆向合成分析	(373)
11.4.3 茚地普隆的合成路线及评价	(374)
11.5 减肥药列莫那班	(382)
11.5.1 列莫那班概述	(382)
11.5.2 列莫那班的逆向合成分析	(382)
11.5.3 列莫那班的合成路线及评价	(383)

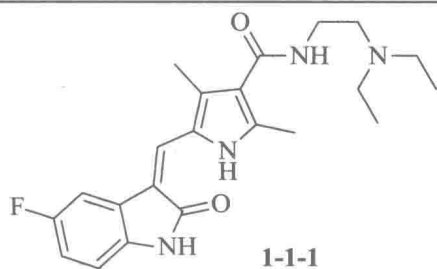
11.6 戒烟药伐仑克林·····	(394)
11.6.1 伐仑克林概述·····	(394)
11.6.2 伐仑克林的逆向合成分析·····	(394)
11.6.3 伐仑克林的合成路线及评价·····	(395)
附录 1 20 家制药巨头 2014 年财报排名 ·····	(406)
附录 2 药物商品名称与相应的中英文名称 ·····	(410)
附录 3 主要缩略用语的中英文对照 ·····	(411)
附录 4 主要人名反应的中英文对照 ·····	(416)

安全声明

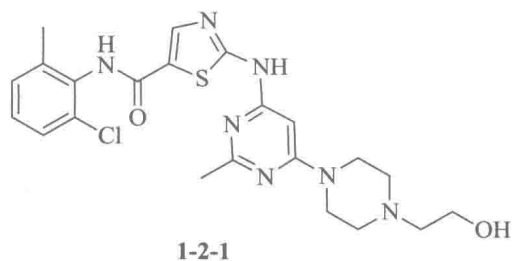
本书中描述的工艺路线仅供研究生教学和相关科研工作的参考,特别是采用本书中的药物合成工艺进行操作时,必须在具备一定专业知识的背景条件下小心谨慎进行。因此,任何操作不当引起的损失与本文作者和出版社无关。

第 1 章

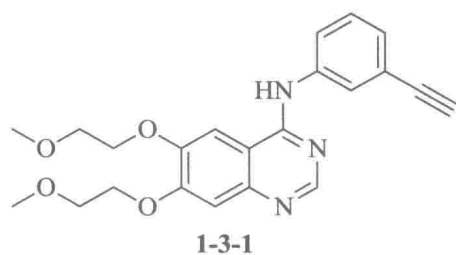
蛋白激酶抑制剂(Protein Kinase Inhibitors)



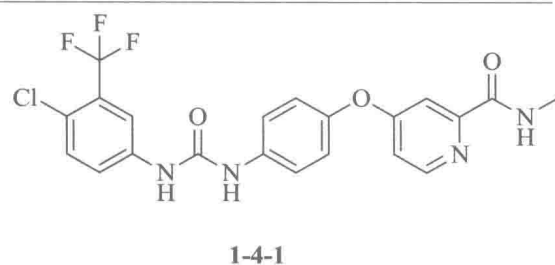
药物名称: 舒尼替尼(Sunitinib)
商品名称: 索坦®(Sutent®)
开发单位: 辉瑞(Pfizer)公司和 Sugen 公司
上市国家: 美国
上市年份: 2006 年
分子式: $C_{22}H_{27}N_4FO_2$ (母体), $C_{22}H_{27}N_4FO_2 \cdot C_4H_6O_5$ (苹果酸盐)
相对分子质量: 398.47(母体), 532.56(苹果酸盐)
CAS 号: 557795-19-4(母体)



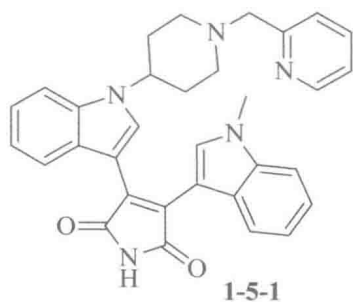
药物名称: 达沙替尼(Dasatinib)
商品名称: 扑瑞赛®(Sprycel®)
开发单位: 百时美施贵宝公司
上市国家: 美国
上市年份: 2006 年
分子式: $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$ (母体)
相对分子质量: 488.01(母体), 506.02(一水合物)
CAS 号: 302962-49-8(母体)



药物名称: 厄洛替尼(Erlotinib)
商品名称: 它塞瓦®(Tarceva®)
开发单位: 罗氏、基因技术及 OSI 制药公司
上市国家: 中国
上市年份: 2007 年
分子式: $C_{22}H_{23}N_3O_4$
相对分子质量: 393.44
CAS 号: 183319-69-9



药物名称: 索拉非尼(Sorafenib)
商品名称: 多吉美®(Nexavar®), Bay-43-9006
开发单位: 拜耳公司和 Onyx 公司
上市国家: 美国
上市年份: 2005 年
分子式: $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3$
相对分子质量: 464.82
CAS 号: 284461-73-0



药物名称:恩沙托林(Enzastaurin)

商品名称:恩沙托林®(Enzastaurin®)

开发单位:礼来公司和美国癌症研究所

上市国家:美国

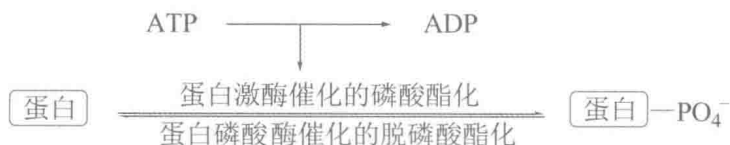
上市年份:2005年

分子式: $C_{32}H_{29}N_5O_2$

相对分子质量:515.60

CAS号:170364-57-5(母体),359017-72-4(双盐酸盐),359017-79-1(单盐酸盐)

细胞内的信息传感系统是一种生化过程,而细胞内的生化过程之一主要是由蛋白激酶催化的磷酸化和蛋白磷酸酶催化的脱磷酸酯化互相平衡影响的结果。蛋白激酶则通过催化特种蛋白的磷酸化来调节细胞内信号的传感作用,与之相反,蛋白磷酸酶则是通过蛋白的脱磷酸酯化而起作用并调节生理活性,从而与多种细胞生长和分化途径有着密切关联,见下图所示。许多疾病的发生发展都和该基本生化过程有关,如胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)就是由于干细胞因子(c-Kit)癌基因突变导致 Kit 酪氨酸激酶持续活化,从而导致细胞增殖分化失控,最终形成一组独立起源于胃肠道间质干细胞的肿瘤。



ATP:腺苷三磷酸酯;ADP:腺苷二磷酸酯

由于腺苷三磷酸酯酶中具有腺嘌呤的基本母核,因而大多数蛋白激酶抑制剂的化学结构都具有芳香环平面骨架,以模仿腺苷三磷酸酯酶中腺嘌呤的共轭芳香平面结构,从而干扰、抑制该酶的活性。蛋白激酶抑制剂不局限于抗肿瘤药物,还可广泛应用于炎症、抗糖尿病的治疗等。总之,蛋白激酶抑制剂属于一类干涉破坏细胞内信息传感系统的化疗药物。根据细胞生化过程中磷酸酯化的氨基酸残基的不同,可将蛋白激酶分为酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶。酪氨酸激酶是一族易受严格控制的酶,该族各个成员的异常激活是癌症产生的标志之一。

酪氨酸激酶抑制剂的作用靶点大多是围绕着细胞内与 Ras 相关的信号传导通路,例如,舒尼替尼作用于其上游通路中的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK),厄洛替尼作用于其上游通路中的酪氨酸蛋白激酶^[2],达沙替尼作用于其上游通路中的 Bcr - Abl 靶点^[3],而索拉非尼是作用于 Ras 下游的 Raf 靶点^[3]。恩沙托林则是一种可口服的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,它可以抑制蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)/AK 转化(AKT)信号,引起肿瘤细胞凋亡,并抑制其增殖和血管生成,这是由于蛋白激酶 B 所组成的信号通路是人类肿瘤的发生发展密切相关。

本章收录的前四个药物是舒尼替尼、达沙替尼、厄洛替尼和索拉非尼^[1],它们都是酪氨酸激酶抑制剂,其共同特征是通过抑制蛋白酪氨酸的过度磷酸化,以达到抗肿瘤的目的。其中舒尼替尼由于可直接攻击肿瘤,没有一般化疗所产生的毒副作用,因而美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)认定其为“显著超越现有疗法”而授予快通道审

批资格;其临床研究数据曾在 2005 年美国临床肿瘤学协会(American Society for Clinical Oncology, ASCO)年会上公布,特别引起强烈关注。本章将基于本课题组近些年来对这些新药合成工艺研究改进的基础上^[4],分别对其中一些适合于工业化生产的合成工艺进行总结和分析。

参考文献

- [1] Musumeci F, Radi M, Brullo C, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors; drugs and new inhibitors[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2012, 55(24): 10797 - 10822.
- [2] Kitano Y, Suzuki T, Kawahara E, et al. Synthesis and inhibitory activity of 4 - alkynyl and 4 - alkenylquinazolines: Identificat. ion of new scaffolds for potent EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17(21):5863 - 5867.
- [3] 朱一婧,姜凤超. 以调控 Ras 信号传导为靶标的抗肿瘤药物研究进展[J]. 药学学报, 2009, 44(1):1 - 10.
- [4] Meng G, Liu C Y, Qin S D, et al. An Improved synthesis of sunitinib malate *via* a solvent free decarboxylation process[J]. Res. Chem. Intermediat, 2015, 41: ahead of print.

1.1 舒尼替尼(Sunitinib)

1.1.1 舒尼替尼概述

【中文化学名称】 (Z)-N-[2-(二乙胺基)乙基]-5-[(Z)-5-氟-1,2-二氢-2-氧代-3H-吡咯基-3-亚甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(2S)-羟基丁二酸盐[或(S)-2-羟基琥珀酸盐、L-苹果酸盐、L-马来酸盐]

【英文化学名称】 (Z)-N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(5-fluoro-2-oxoindolin-3H-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide(2S)-hydroxybutanedioate [or (S)-2-hydroxysuccinate, L-Malate]

【异名】 苏尼替尼,速腾,索坦,Sutent。

【性状】 本品的游离碱为黄色固体,易溶于氯仿,难溶于冷的乙醇,不溶于水,不溶于乙酸乙酯(ethyl acetate, EA), m. p. 214~216℃。临床上多使用其苹果酸盐^[1],也称为羟基琥珀酸盐(1-1-2,图 1.1.1),或用其马来酸盐入药。本品羟基琥珀酸盐(1-1-2)为黄色晶体,易溶于水和二甲基亚砷(dimethylsulfone, DMSO)等极性溶剂,本品羟基琥珀酸盐易溶于热甲醇和热乙醇,难溶于冷甲醇和冷乙醇,因而可用甲醇或乙醇作为良好重结晶溶剂。本品羟基琥珀酸盐难溶于氯仿,不溶于乙醚,石油醚(petroleum ethe, PE)等非极性溶剂, m. p. 195~198℃。

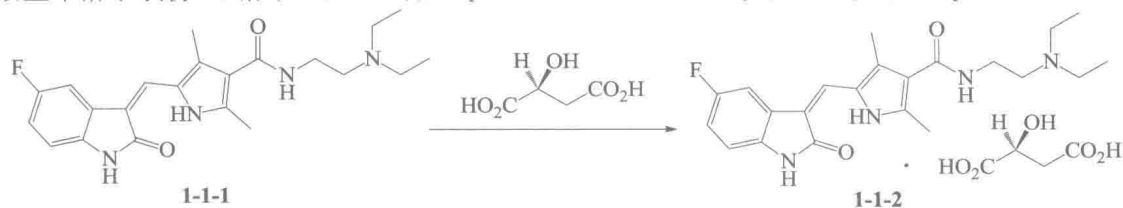


图 1.1.1 由舒尼替尼(1-1-1)到苹果酸舒尼替尼(1-1-2)的成盐转化

【药理作用】舒尼替尼是一种新型吡咯酮类的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,对血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2),血小板衍生的生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR),Flt-3和c-Kit等酪氨酸激酶有着显著的多重抑制作用,由于可以选择性作用于RTK,并由此切断肿瘤细胞生长的血液和营养供应,从而“饿死”肿瘤,达到直接杀伤肿瘤细胞的效果^[2]。

【适应证】主要适应于治疗胃肠道间质肿瘤(GIST),该药特别适合治疗伊马替尼治疗失败或不能耐受的GIST患者;还可用于晚期肾细胞癌的治疗^[3]。

【本药亮点】

舒尼替尼满足作为口服生物利用度标准的莱普斯基四个“五规则”^[4]。这四种性质是在当今大多数使用的口服药物中所发现的共同特点。该规则之所以得此名是因为相关的限制是5的倍数。第一个规则是化合物应该具有不超过5个氢键供体(OH和NH基);舒尼替尼含有3个。第二个标准是药物应该具有不超过10个氢键受体(如N和O等原子);该化合物含有2个。第三个标准是分子量应该小于500,而舒尼替尼($C_{22}H_{27}N_4FO_2$)的分子量是398.47。第四个规则是分配系数的对数(logP),或者说是药物在正辛醇/水两相中的溶解度的分配系数的对数值应该小于5,而舒尼替尼的logP值是5.2^[2]。

因为分配系数的对数是衡量化合物亲脂性的标准,也是口服吸收度的重要参数,因其影响化合物的细胞膜通透性,包括肠道吸收膜^[4]。化合物亲水性若太高(logP<0)就不能通过膜。化合物亲脂性太高(logP>5)则不能溶解于生理溶液中,从而不能被运输到靶部位的细胞中^[2]。

1.1.2 舒尼替尼的逆向合成分析

本节将根据逆向合成分析(图1.1.2)原理,针对含有吡咯酮和吡咯双杂环结构的舒尼替尼进行逆向合成分析,并构建其逆向合成树,剖析该药物的合成路线,对于舒尼替尼逆合成分析中的每一步的切断都是采用有机化学中经典单元反应或人名反应为背景来进行逆推,因此,以此合成树构建起来的合成路线合理、操作简单可行,并且收率相当可观。如克内费纳格缩合反应、沃尔夫-基希涅尔-黄鸣龙羰基还原反应、经典的肽键合成法、羟肟类化合物成环反应、维尔斯迈尔-哈克甲酰化反应、酯水解反应、脱羧反应、Knorr成环反应及羟肟化反应等(图1.1.2)。

由此逆向合成分析可推测出合成舒尼替尼所需基本原料主要包括:*N,N*-二乙基乙二胺、乙酰乙酸乙酯、乙酰乙酸叔丁酯、对氟苯胺、水合氯醛、盐酸羟胺、5-甲酰基-2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸、5-氟-2-羰基吡咯等。其中5-甲酰基-2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸和5-氟-1,3-二氢吡咯-2-酮分别为合成舒尼替尼所必需的两个重要的中间体,下文将分别详述每一单元反应的具体合成步骤。

1.1.3 舒尼替尼的合成路线及评价

1.1.3.1 舒尼替尼合成路线一

该路线(图1.1.3)用采用乙酰乙酸乙酯(1-1-3)为起始原料,经肟化、还原一锅法(Knorr法)制得3,5-二甲基-1*H*-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯(1-1-4),收率60%。1-1-4经水解得一元酸1-1-5,将1-1-5加热脱羧可得一元酯1-1-6,脱羧方法可采用喹啉作脱

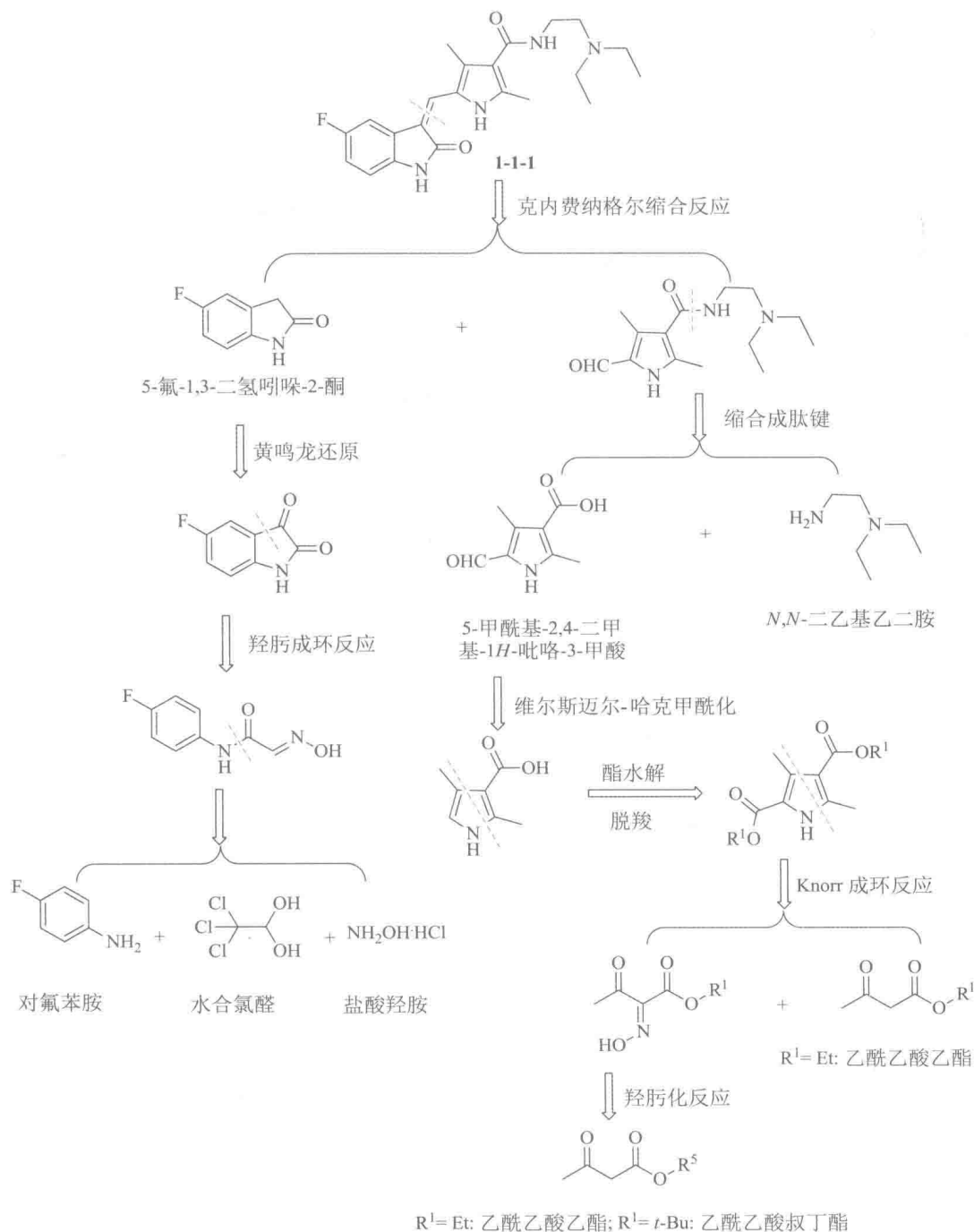


图 1.1.2 舒尼替尼的逆向合成分析

羧溶剂,该溶剂沸点(b. p.)238℃比脱羧反应温度(170~180℃)高出 50℃,也可采用磷酸三乙酯,高温脱羧,由于其易与水混溶,后处理比较方便。将 1-1-6 经维尔斯迈尔-哈克(Vilsmeier-Haack)甲酰化或经盖特曼-科赫(Gattermann-Koch)^[5]反应可得醛 1-1-7^[6,7],1-1-7 在碱性条件下酯水解得一元酸 1-1-8,1-1-8 与 N,N -二乙基乙二胺(1-1-9)缩合得 1-1-10,该步反应的缩合试剂可选用 EDC 盐酸盐(EDC·HCl)或 N,N' -环己基碳二酰亚胺(N,N' -dicyclo-