

新药研发中的化学和工艺

——战例九则——

范如霖 编著



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

新药研发中的化学和工艺——战例九则/范如霖编著. 上海:华东理工大学出版社,2008.1

ISBN 978-7-5628-2182-3

I. 新... II. 范... III. 新药-研究 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 152136 号

新药研发中的化学和工艺——战例九则

编 著 / 范如霖

责任编辑 / 胡 景

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 王晓迪

出版发行 / 华东理工大学出版社

地址:上海市梅陇路 130 号,200237

电话:(021)64250306(营销部)

传真:(021)64252707

网址:www.hdlgpress.com.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787mm×1092mm 1/16

印 张 / 18.75

字 数 / 453 千字

版 次 / 2008 年 1 月第 1 版

印 次 / 2008 年 1 月第 1 次

印 数 / 1—4050 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2182-3/TQ·127

定 价 / 38.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

这本书将告诉你：
美国的博士和博士后化学家作什么，如何作，作得如何。

这本书将帮助你：
从中国的研究生向国外的博士化学家过渡。

谨以此书

慰我双亲在天之灵

献给我祖国的青年化学家。

谨以出版和销售此书的全部个人所得
奉赠江苏大学经济困难的同学。

内容简介

笔者于过去二十年间在美国大学和药物研究所从事研究工作。书中内容乃选自这些研究课题。全书共分十章。除第一章介绍相关药物研究的分子生化机理而外,其余九章分别就九个课题研讨药物的合成和工艺,全都是笔者亲手工作的总结。这些课题本身均处于当代药物化学研究的前沿。其内容包括新合成路线的设计,不对称合成的分析,既有合成路线的工艺改进,未知物结构的鉴定,乃至研究提案的思考和实施。作者怀着实际需要寻求理论指导,再从解决具体问题向理论讲解提升。每一章中,作者首先介绍课题背景,接着描绘工作展开的曲折历程:从挫折的沮丧、思绪的搏击,到突破的欣喜乃至对于未能完美的遗憾,让读者的求知之心随作者的脉搏共鸣,使研读本书成为一个愉悦的享受,从中获得启发、鼓舞和激励。

本书读者应为优秀的化学和药学系大学生,相关专业的研究生、教师和研究人員。

前 言

对照国际水平,当前国内年轻的化学家尚有较大差距,其原因显然在于国内的师资、教材、设备和环境等诸多方面的薄弱和落后。有感于此,作者立意略尽绵薄,编写此书。断断续续,以大约五年的业余时间完成初稿。

作者于 1965 年研究生毕业,1980 年 1 月奉派赴美进修两年,1987 年 5 月来美作博士后研究,七年之后往某制药研究所从事开发新药的化学合成,在这二十年间参与或独立执行了很多课题。作者从中选出九个,编成本书。它们涉及多方面的实际问题,包括单纯的工艺研究、既有合成路线的推敲和简化、新化合物的合成设计、已知专利化合物的重复合成、未知物的结构解析,乃至研究提案的思考和组织。这些题目不仅均由作者独自完成,而且几乎每一个都带有某种特殊性。或者是潜藏着特殊的困难,或者是多年未获解决的难题,或者是作者的构思出乎人们预料,或是有巨大的经济效益。可以说,它们从不同的角度反映了当代合成化学的实际研究(但并非学术研究)的水准。正因为此,作者相信本书可以成为一座桥梁,帮助青年学者从书本走向研究实际,从国内实验室走向美国研究所,从现有的知识向国际博士化学家的水平过渡。

读者还将发现本书颇有些特殊甚至古怪:它不似教材的讲授和灌输,也不似一般参考书之系统和工具式的枯燥。书中内容均系未发表资料,大多也可作为论文发表,但它们却不采用论文的形式。正因为全部内容均为作者亲历,它乃成为一段段真实生活的开展和记录;它不仅记述了成功的喜悦,也记述了失败的压抑,尤其是从失败走向成功的曲折思路。它是活的,是作者生命的歌唱。它无疑是一本纯粹的科学书,却似乎有些故事情节。细心有缘的读者将与作者共鸣,或蹙额沉思,或舒颜而笑。而待你恋恋不舍地掩卷舒腰时,于不知不觉之间,你已在合成化学的世界里完成了一段段丰富多彩的旅程,越过桥梁,进入了更加高深的境界。

兹将各章内容简介如下:

第一章,绪言。介绍本书第二至第六章以及第十章内容的生物化学基础。

第二章,一个中间体合成工艺的研究。分析并证明既有合成路线之不合理,设计全新的路线,从而提前超额完成预定任务。

第三章,一个中间体合成工艺的研究。虽然既有的路线是合理的,但每一步工艺均有严重问题,经作者彻底改革而能适用于工业生产,也提前完成了预定的任务。

第四章,创造性地运用经典的 Darzens 反应,再通过酶催拆分制备了光学活性的 α -羟基羧酸,并以其为中间体,合成候选的抗癌药物。

第五章,为了将不对称的半胱氨酸基元建构在苯环上,详细介绍利用 Curtis 反应的失败,以及如何逻辑思考,产生新的构想,改用 Evens 反应而终获成功的经过。

第六章,为了考察其生物活性而重复合成某公司的专利化合物。作者指出该专利报告的含混和错误;而自己的研究却又导致了对该专利核心内容的怀疑,尔后终又证明专利正确,是作者错了。在此曲折的过程中,作者明显提高了多步反应的收率,使某些反应更加清

晰,还揭示出专利未曾提到的副产物。

第七章,介绍毒血症的生化机制和一个重要候选药物的既有合成路线。在逻辑分析的基础上,作者指出该路线之不合理,从而设计出新的路线。

第八章,介绍如何基本成功地实施了第七章所述的新路线,基于其巨大的经济价值,已就此申请并获得专利保护。

第九章,价值数十万美元的放大反应发生意外,产生大量的未知副产物。作者试图解析该副产物的结构,其间发现这竟是一个几年前曾经发生过而被掩饰的疑难问题。作者介绍自己的构思随着实验而逐步展开的过程,突跃的思维与核磁技术结合,终于揭示出该副产物的面貌。结构阐明之后,作者回顾自己在此过程中所犯的错误。

第十章,提出新的研究课题或方案是一个博士化学家的职责。基于内蛋白酶的作用机制,作者介绍一份开拓抗癌药物的研究提案及其执行的部分内容。

在本书中,各步反应产物的分析图谱均随反应列出。共二百余幅,包括 PMR, COSY, HMQC, HMBC, CMR, MS, HPLC 和 IR。它们既强化读者的识谱能力,也使读者有身临其境之感。

九个课题并非全都连续进行,它们经历了七年的时间跨度。对每一课题所花的时间分别于各章中说明,总共费时约两年半。这是一个重要的数据,读者由此可以知道,作为一名好的化学家所应有的工作效率。

本书的读者,主要是研究生水平的化学家,那些优秀的大学生也可以包括在内。

本书唯其真实,乃有缺陷。作者面对课题的思路未必最佳,对于大量图谱的解析难免有错。实际上,在本书第六章,作者正是留下了未能解决的问题。它们都构成读者研究和发挥的空间。试看深秋漫山的红叶,何等绚丽。然而你能从中挑出任何一张——哪怕只是一张——真正完美无缺的叶片么?身在海外二十年,我的心无时无刻不随祖国的脉搏而跳动。凝望祖国,悲欣交集。愿祖国繁荣昌盛,如壮美的秋山。这本书,作为一片缺陷的红叶,是游子的奉献。

作者年轻时曾经立志:这辈子要出十本专业书。在那个时代何异痴人说梦。然而有志者事竟成,作者迄今独立或与人合作的中英文专著,勉强算来,正好十本,此为第十一。

难忘在黎明前的暗夜,父亲默默地抚摸着我所参与编写的第一本书的预告,怀着安慰、怀着期待的那种神情。然而父亲竟未能见到那本书的出版即离我而去。也难忘母亲,在我读大学时为我所特制的双层枕头。我将俄语单词簿藏于夹层中,下乡劳动、夜深人静时偷偷地拿出来背上几个。如今双亲俱已不在人世,“子欲养而亲不待”,人生憾恨,莫此为大。

感激我忠实的妻袁国青女士:我们在清贫和忧惧中,相濡以沫,一路走来;感谢北京医科院药物所韩广甸先生。三十多年前,他邀请我参加《有机合成手册》的编写,我由此开始写作。韩比我年长 10 岁,遥祝他身体健康,家庭幸福。

少壮时有志难伸,而今老之将至。但“堂堂男子当孜孜不息”,余何敢作白发明镜之悲!然希望终在青年。为了祖国的科学,为了中华民族的昌盛,愿青年朋友们努力!

天行健,君子以自强不息;地势坤,君子以厚德载物。

著者

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com 2007 年 10 月

目 录

第一章 绪言——根据人类基因 <i>ras</i> 的作用机制寻找抗癌药	1
第一节 人类的 <i>ras</i> 基因	1
第二节 癌症之发生与基因的关联	3
第三节 竞争抑制的构想和初步的研究成果	4
第二章 拟四肽研究中关键中间体的制备——3-乙氧羰基-4-异丙基-苯乙醛	7
第一节 课题的来历	7
第二节 过去的和当时的合成路线	9
第三节 对既有合成路线的检核与第一构想的失败	13
第四节 第二构想及其实践	14
第五节 第三步反应的研究——通过金属化	16
第六节 放大反应,完成任务	20
第三章 拟四肽研究中关键中间体的制备 ——(<i>R</i>)-2-氧噻唑-4-甲基-三苯基磷碘化物	23
第一节 合成路线和潜在的问题	23
第二节 氨基和巯基的保护——第一步反应	24
第三节 还原反应——中间体 3 的制备	26
第四节 酯化、碘代与成盐	29
第五节 小 结	32
第四章 合成一组噻唑四肽拟似物	33
第一节 研究的背景——噻吩衍生物的活性非常高	33
第二节 噻唑类似物——不能“如法炮制”的原因	37
第三节 Darzens 反应	38
第四节 利用酶拆分对映体	44
第五节 建构目标分子的策略与实践	47
第六节 资产盘点和产物的生物活性	57
第七节 附注 S_N2' 反应	58
第五章 在苯环上建构半胱氨酸基元	60
第一节 课题的来历	60
第二节 初始路线之执行——建构不对称碳,合成中间体 8	62
第三节 初始合成路线之执行——Curtis 重排,合成中间体 9	67
第四节 Curtis 重排之研究——分步执行	73
第五节 第二条路线的构想和执行	73
第六节 第三条路线的构想和试探	78
第七节 正式执行第三条路线	89
第八节 目标分子的合成及生物活性	94
第九节 对映体的图谱与对映体过量	100

第六章 一个专利化合物的合成	106
第一节 专利报告的混乱、可疑和错误	107
第二节 作者所执行的合成路线	110
第三节 实验开始	113
第四节 引入咪唑的挑战	119
第五节 两种研究方法	120
第六节 肯定不同吗？	126
第七节 究竟谁正确？	128
第八节 进一步的验证	130
第九节 专利是正确的，作者错了	132
第十节 完成任务——作者的贡献	134
第十一节 五年之后	140
第七章 一个毒血症药物合成的研究——既有合成路线的分析和新路线之设计	142
第一节 毒血症发病机制简介	142
第二节 Drug Candidate 的来历	143
第三节 既定合成路线之分析	147
第四节 作者的构想	154
第五节 小 结	167
第八章 一个毒血症药物合成的研究——新合成路线的执行	171
第一节 新的左单糖 LN-4 的制备	171
第二节 新的左单糖 LN-4 与既有的右单糖中间体 3 之缩合	176
第三节 新的右单糖 RN-3 的制备及其意义	180
第四节 新的右单糖与左单糖之缩合	186
第五节 本研究成果的价值	192
第九章 一个副产物结构的解析	194
第一节 问题的来历	194
第二节 初步思考、事实和推理	196
第三节 往事的启发	199
第四节 甲基吸收引起注意——COSY	202
第五节 纸上谈兵，集思广益——原来竟是老问题	204
第六节 希望所寄——如何证明？	206
第七节 智慧闪烁——类似物-2	214
第八节 类似物-2 的图谱分析——COSY、DEPT、HMQC 和 HMBC	219
第九节 结 论	230
第十节 事后的检讨	232
附录——氯代正丁烷的图谱	233
第十章 根据人类基因 <i>ras</i> 的作用机制寻找抗癌药 ——关于内蛋白酶抑制剂的构想和实验	239
第一节 研究的生化基础	239
第二节 几种构想	241
第三节 合成实例三则	253
附录一 常用缩写表	278
附录二 氨基酸及其缩写	287
作者独立或参与出版的著作	289

第一章 绪言——根据 人类基因 *ras* 的作用 机制寻找抗癌药

2001 年 2 月 12 日,由美、中、英、法、德、日等国科学家组成的研究组与美国塞莱拉公司同时宣布:人类的基因图谱已经全部测定并绘制完成。这是当今科学界的一件大事。有人甚至将其看作为人类生命史上的一个里程碑;2001 年之后出生的婴儿,将有望活到一百二十岁。这首先是因为人类对自身基因的了解将逐渐导致药物研究从设计思想到研究方法的深刻变化。据统计,美国推向市场的生物科技新药的数量,在过去的二十年间,大体为一百多个。而科学家预计在未来的三十年中,利用基因重组而开发的新药可能多达三千种。很多现代的疑难重症,都将得到有效的治疗。本书第二至第六章以及第十章的内容中所介绍的,都是有关寻找抗癌新药的课题。而寻找的依据则是人类基因 *ras* 的作用机制,虽然当时人们对于人类基因的了解还远不如今日之透彻。

第一节 人类的 *ras* 基因

ras 是人类基因中的一个大家族,它可被分为三大类,即 *H-ras*, *K-ras* 和 *N-ras*。其编码涉及四类由 188 个或 189 个氨基酸构成的彼此相关的蛋白质,这些蛋白质终端的四个氨基酸具有特殊的意义,通常将其表达为 CXXX 或 CA₁A₂X。其中 C 为半胱氨酸。

Ras 蛋白的功能,乃在于与调节蛋白鸟嘌呤核苷酸相互作用,对蛋白的合成构成一种“分子开关”(molecular switch)。它使得正常的蛋白循环于 GTP 复合态(guanosine-triphosphate complexed,鸟苷三磷酸复合态)与 GDP 复合态(guanosine diphosphate complexed,鸟苷二磷酸复合态)两者之间。前者是一种活化状态,蛋白的合成持续;后者是一种非活化态,蛋白的合成休止。

为了发挥这样的作用,Ras 蛋白必须经过一系列的翻译后加工(posttranslational processing),这主要与其分子终端的四个氨基酸 CA₁A₂X 相关,它包括四个步骤,见图 1-1。每一步,当然都在酶的催化下发生。

第一步,这端基四肽中的半胱氨酸在法尼基转移酶的催化下于其自由巯基上接入法尼基。

第二步,在内蛋白酶的催化下发生水解,脱去这四肽中后面的三个氨基酸,使得半胱氨酸的羧基被游离。

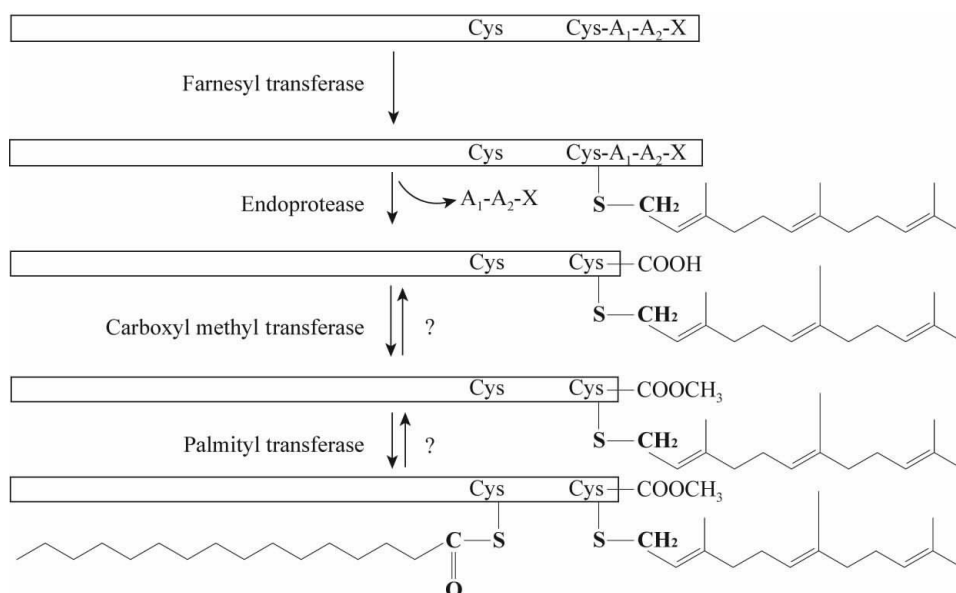


图 1-1 Ras 蛋白的翻译后加工

第三步,在羧甲基转移酶的催化下,自由的羧基被甲酯化。

第四步,Ras 分子中,该四肽前方的某一个半胱氨酸的巯基被棕榈(十六烷基)酰化。据认为,这一步加工并非在任何情况下均为必需,人们对它的了解还很少。

现在让我们考察第一步法尼基化,它是在法尼基转移酶 FTase 的催化下发生的。FTase 是一种金属酶,为表现最佳的活性,需要与 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} 结合;它由两个相对分子质量各为 49 000 和 46 000 的次单元 α 和 β 构成。FTase 的作用历程表达见图 1-2。它与双磷酸法尼酯 FPP(Farnesyl Diphosphate)结合为 FPP-FTase,作用于 Ras 蛋白分子的终端,使半胱氨酸的巯基法尼基化,同时释出自由的 FTase 和双磷酸 PP,如此循环。

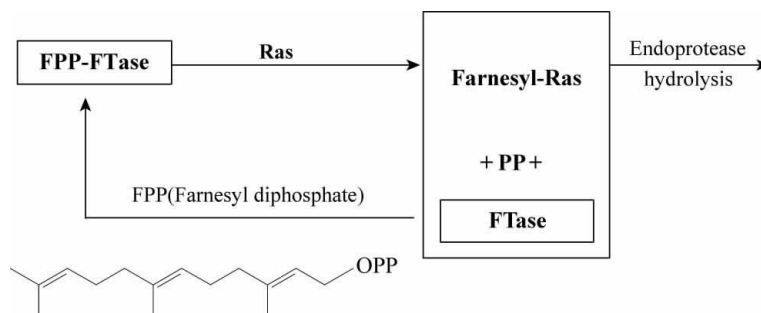


图 1-2 法尼基转移酶的作用

倘使稍微深入,则还应予指出,起始于法尼基化的上述翻译后加工对于 Ras 蛋白而言并不是唯一的,另一种双牻牛儿基化也具有重要的意义,这一反应是在 I 型或 II 型两种双牻牛儿基蛋白转移酶的催化下发生的。因为法尼基和双牻牛儿基都由异戊烯基单元构成,这些过程又被总称为异戊烯基化,如图 1-3 所示。

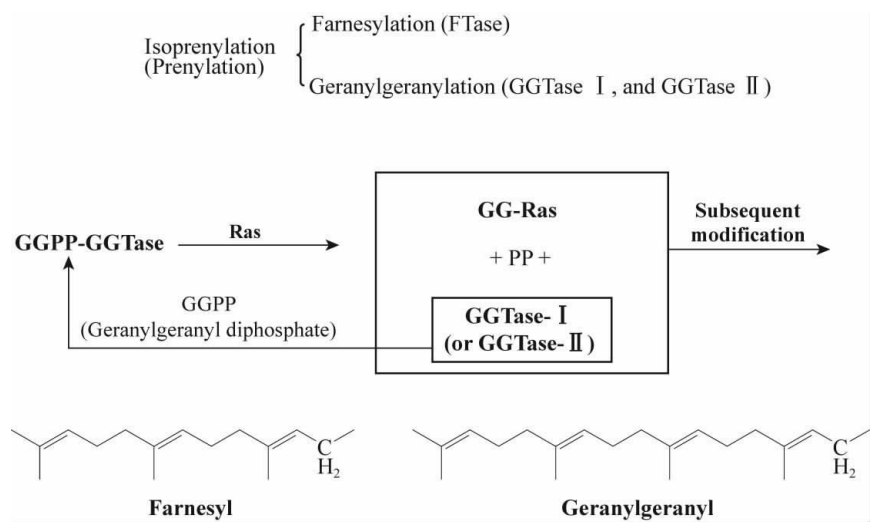


图 1-3 异戊烯基化

参考文献

[1] Haubruck H, McCormick R. Ras P21: effects and regulation. Biochim Biophys Acta, 1991, 1072: 215,229.

[2] Roya Khosravi-Far, Adrienne D C, Kiyoko K, et al. Research Capsule, 1992, 3: 461.

[3] Fuyuhiko Tamanoi. Trends in Biological Sciences, 1993, 9(18): 349.

[4] Seabra M C, Goldstein J L, Sudhof T C, et al. J Biol Chem, 1992, 267: 14497.

[5] Sheri L M, Michael D S, et al. J Biol Chem, 1991, 266: 14603.

第二节 癌症之发生与基因的关联

癌症的发生,在基因层面上可以归结为两个方面:其一是本来属于正常基因的某种前致癌基因发生了变化,产生了致癌基因,这种致癌基因的蛋白产物作用于寄主细胞,造成恶性变异,直接影响细胞的增殖、分化和存活;另一个方面则是人体内原本存在的肿瘤抑制基因被压抑甚至扼杀了活性。现已知道的肿瘤抑制基因,或称为抗致癌基因,已达 30 种以上。譬如 *RB* 基因,*BRAC-1* 和 *BRAC-2* 基因等等。尤其是 *P53* 基因,它对于人类各种肿瘤的半数以上均有抑制作用。它们能使瘤细胞的异常增殖停止,并修补已受损害的细胞。

现已知道,前面讨论的 *ras* 基因就可能发生变异而产生有致癌作用的变体。在所有结肠癌的病例中,可从 50% 病人的癌细胞内分离出畸变了的 *ras* 基因;而对于胰腺癌的病人而言,这一比例更高达 90%。

致癌的 *ras* 基因变体在其蛋白的第 12、13 或第 61 位的氨基酸与正常的 *ras* 基因不同,它妨碍了 GTP 与 GDP 之间的正常循环,造成持续的 GTP 联结的活化态,从而导致肿瘤细胞疯长。

参考文献

- [1] Franklin H, Epstein M D. The new England Journal of Medicine, 1994, 330: 5, 328.
- [2] Barbacid M. Annu Rev Biochem, 1987, 56: 779.
- [3] Bourne H R, Sanders D A, McCormick F. Nature (Lond.), 1990, 349: 117, 126.
- [4] Bourne H R, Sanders D A, McCormick F. Nature (Lond.), 1990, 348: 125.

第三节 竞争抑制的构想和初步的研究成果

前已提及, Ras 之发挥作用, 必须首先在 FTase 的催化下经过法尼基化。正常的 Ras 如此, 变异了的 Ras 也如此。而法尼基化则是发生于 Ras 终端的四个氨基酸 CA₁A₂X 中的 C (cysteine, 半胱氨酸) 上。既然如此, 设想向病人体内引入一种活性的四肽, 该四肽势必与变异了的 Ras 蛋白竞争带有 FPP 的 FTase, 这样, 致癌 Ras 蛋白的表现机会将遭受竞争性的抑制, 肿瘤的生长也就被抑制了, 见图 1-4。

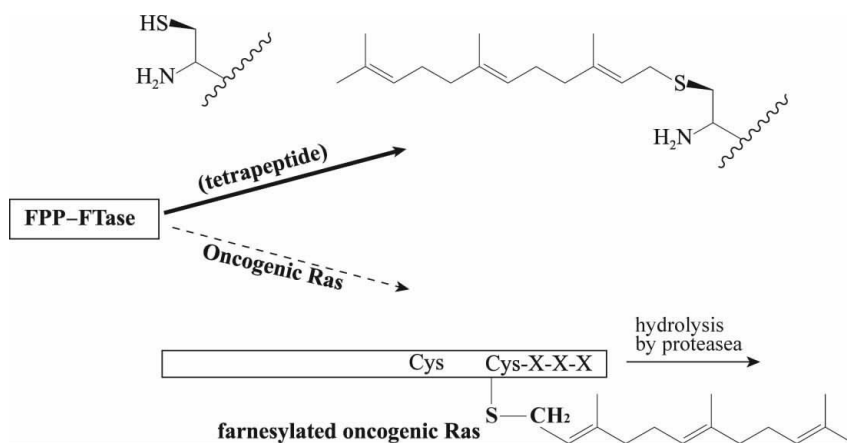


图 1-4 竞争抑制

诚然, 在畸变 Ras 的作用遭受抑制的同时, 正常 Ras 的功能无可避免地也遭受抑制, 这将表现为药物(这种四肽)的副作用。

对于 Ras 的翻译后加工, 除法尼基化以外, 还有双棕榈酰基化, 这是一种互补性的机制。这种机制的存在能否使可能的副作用减轻? 当然这又是一柄双刃剑。

究竟如何, 要看实验。

而实验结果是令人鼓舞的。

首先, 按照某种天然 Ras 蛋白终端的四个氨基酸而合成的简单四肽 CVIM, 经证明, 对于 FTase 的活性确实有抑制作用。稍加修饰, 将其改成 CVFM, 对 FTase 的抑制活性又提高至 6 倍, 半数抑制浓度低至 25 nmol/L, 见图 1-5。

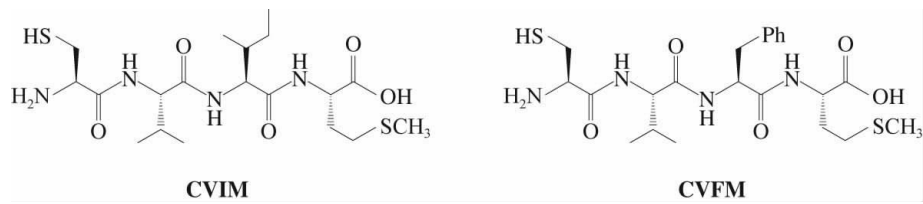


图 1-5 初步结果 1

以 CVFM 为基础,又研究出了四肽拟似物 B-515 和 B-581,见图 1-6。其中 B-581 不仅在全细胞试验中表现出对 FTase 的强烈抑制,而且它对双牾牛儿基转移酶(GGTase)的作用相当微弱。我们知道,药物的作用通常是特定性愈强,副作用愈小,因此对于 FTase 和 GGTase 抑制活性的分离是必需的。

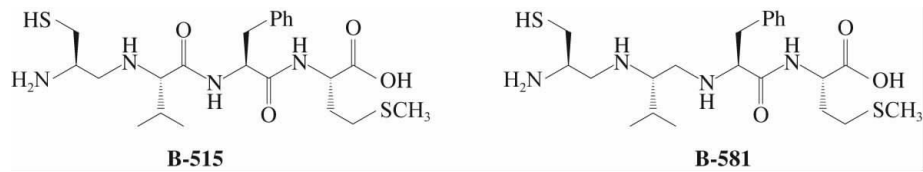


图 1-6 初步结果 2

图 1-7 所表达的是另一个初期的研究成果。

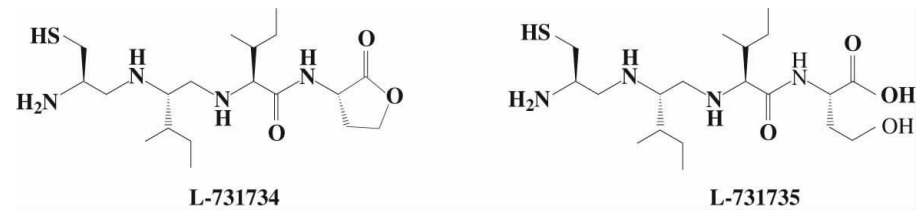


图 1-7 初步结果 3

Selective inhibitors in vitro			
Compound	Activity of inhibition[IC ₅₀](nmol/L)		
	FTase	GGTase - I	GGTase - II
L-731734	282±41	>100 000	>100 000
L-731735	18±6	>100 00	>100 000

在合成和检测了大量化合物的基础上,人们总结出了拟四肽 CA₁A₂X 的结构特征与其对 FTase 抑制活性之间关系的一些规律,即构效关系。譬如在绝大多数情况下,C 总是半胱氨酸;A₁ 的可塑性最大;A₂ 以脂肪酸为宜,它对于法尼基化乃至以后的水解均有明显影响;X 的可变范围也相当广泛,它主要影响酶催反应的速率和专一性。后面这三个氨基酸的极性和亲水性等特征,对抑制活性的影响似乎也呈现出一些规律。在设计新化合物时,这些知识可供参考。

实验也证明：能明显抑制 FTase 的化合物，在多数情况下确实也能抑制肿瘤细胞的生长。

从 20 世纪 90 年代起，很多药厂和大学都投入了以 Ras 为基础的抗癌药物的开发研究，其中包括 Merck、Schering-Plough、Pfizer 和 Janssen 等世界性的制药公司。作者所服务的公司也设立了相关的研究组，前后大约十年间，合成了近两千个化合物。本书第二至第六章便是作者在其间工作时的五段故事。

再应予以说明的是，研究既经展开，很快便突破了拟四肽结构的局限。利用“High Throughput Screening”技术，对大量化合物的筛选发现了一些与四肽结构很少关联的优秀化合物，图 1-8 列出了三个实例。其中 Janssen 公司的 R 115777 作者曾经合成，其间经历了一段有趣的曲折，介绍于本书的第六章。

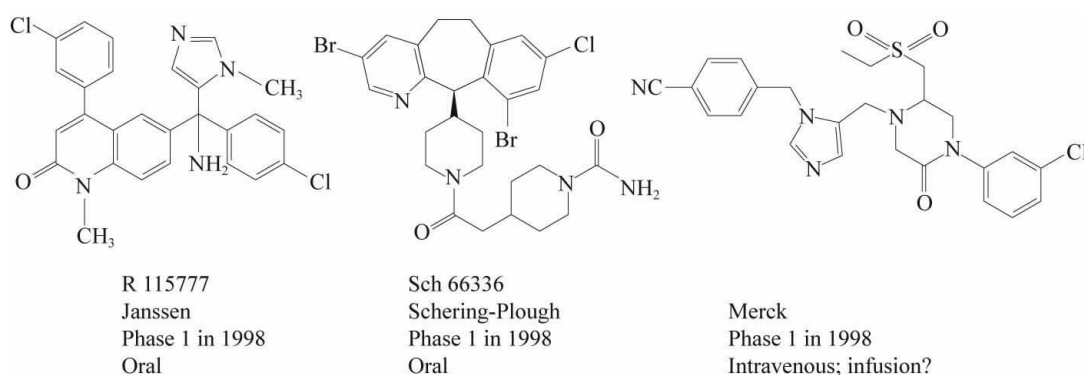


图 1-8 三个优秀的候选药物

参考文献

- [1] Kiyoko Kato, et al. Proc Natl Acad Sci, 1992, 89: 6403.
- [2] Yimin Qian, Andreas Vogt, Said M, et al. J Med Chem, 1996, 39: 217.
- [3] Samuel L G, et al. Department of Medicinal Chemistry and Cancer Research, Merck Research Laboratory. J Med Chem, 1994, 37: 725.
- [4] Ana Maria Garcia, Cheryl Rowell, Karen Ackermann, et al. J Biol Chem, 1993, 268 (25): 18415.
- [5] Joseph L G, et al. J Biol Chem, 1991, 266 (24): 15575.
- [6] International Patent, WO 97/21701, Janssen Pharmaceutica NV. 1997.

第二章 拟四肽研究中 关键中间体的制备

——3-乙氧羰基-4-异丙基-苯乙醛——

第一节 课题的来历

前章介绍了基于 Ras 研发抗癌药物的机理。作者所在的小组经过大约六年的研究,发现两种基本结构能强烈抑制 FTase 的活性。其结构特征为:分子左方半胱氨酸的氨基与芳环之间相距四个碳;该芳环的对位为异丙基。间距更长或更短,芳环对位不同的取代基都使抑制活性降低。如图 2-1 所示,这两种基本结构的差异仅在于一支碳键的饱和与否。该图并附列了四个相关化合物对于 FTase 活性的半数抑制浓度。

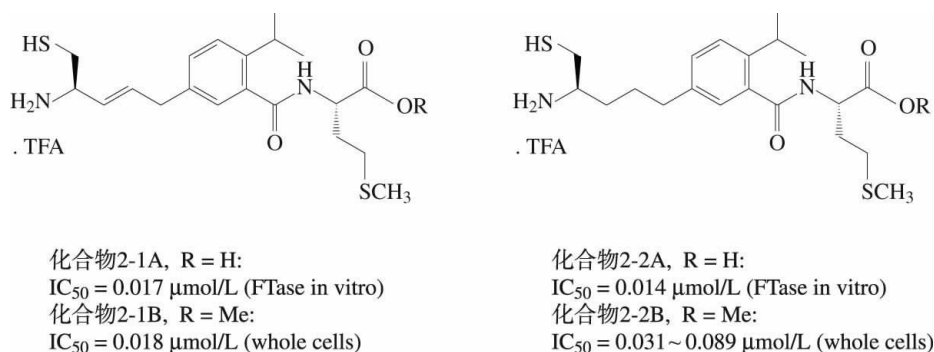


图 2-1 法尼基转移酶抑制剂的两种基本结构

图 2-2 说明了上列四个化合物之一, 2-1B 的合成。

3-乙氧羰基-4-异丙基苯乙醛与 Wittig 盐缩合, 所得顺反异构体, 经柱层析分离; 用双叔丁基二碳酸酯(BOC_2O)保护亚氨基; 噻唑环经水解开环; 用三苯甲基保护自由的巯基; 碱水解羧酸乙酯; 按合成多肽的经典条件与蛋氨酸甲酯缩合; 两步酸水解脱除亚胺上的 BOC 和硫上的三苯甲基, 便得到目标分子。经过制备性反相高效液相层析提纯, 冷冻干燥, 得到产品。

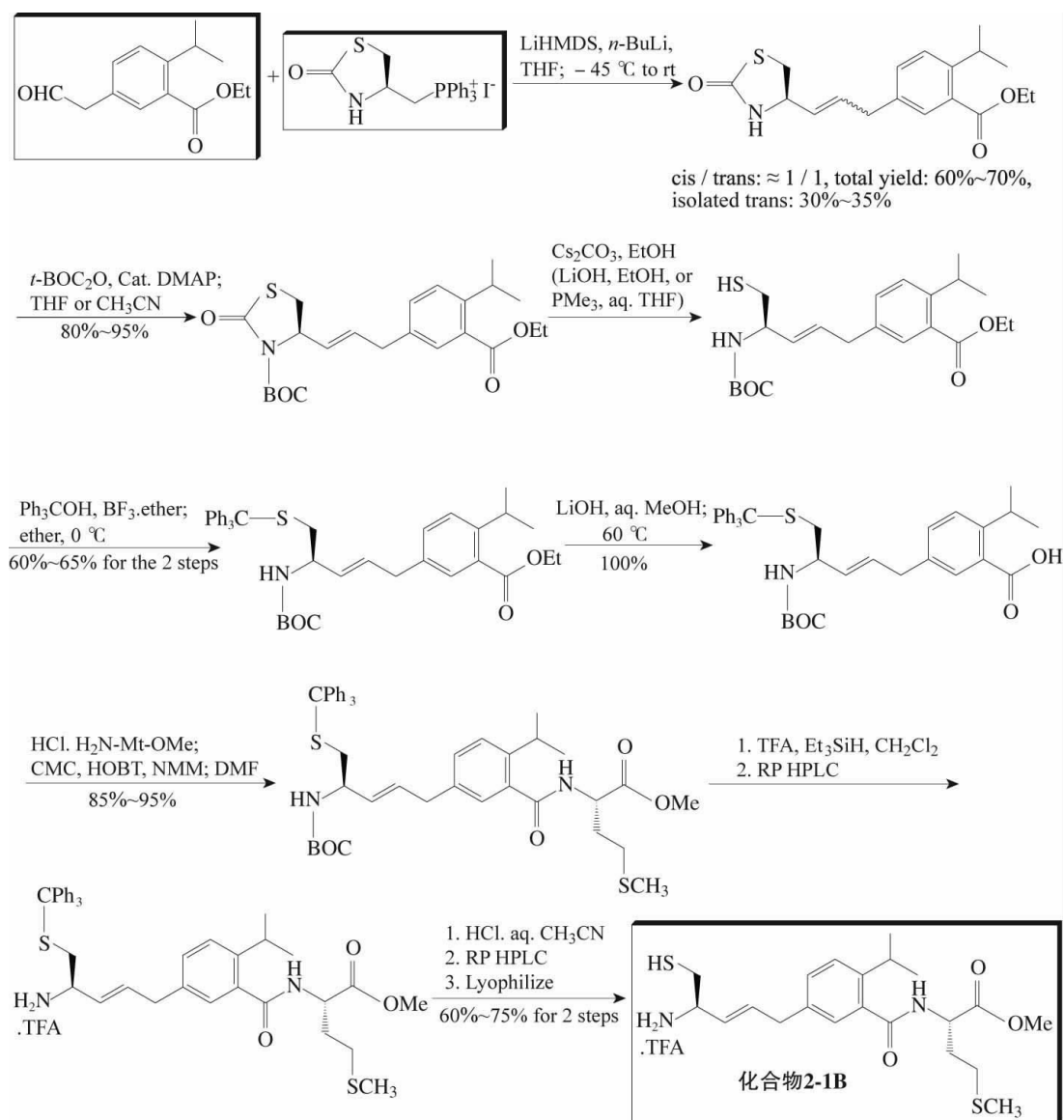


图 2-2 化合物 2-1B 之合成

图 2-3 表达了另一种基本骨架的合成,其差别只在于多了一步 Wittig 产物的还原,那是以钯/碳催化氢化达成的。在此情况下,Wittig 产物的顺反异构体当然不必分离(也可以利用前一骨架合成中所分出的顺式异构体)。

图 2-1 所列的四个化合物对于 FTase 的抑制活性都很强。它们都是从两个中间体 3-乙氧羰基-4-异丙基苯乙醛和一个 Wittig 盐,即氧噻唑甲基三苯基磷碘化物出发的。为了对这些化合物提供毒理试验乃至进一步提供一期临床试验样品,也为了对这两种基本骨架作进一步的修饰(主要是修饰 $\text{CA}_1\text{A}_2\text{X}$ 的 X 部分),必然需要相对大量的这两个中间体。当时决定各需 500 g,此项任务交给了作者。