

有机合成在药物研发的创新应用

金生华 (常州制药厂有限公司, 江苏 常州 213000)

摘要: 药物是现代人们应对各种疾病的一种有效途径, 所以, 药物研发和创新是生物化学研究中非常重要的内容, 对人们的身体健康有着非常重要的作用。在现代化学学科中有机化学是其中非常重要的内容, 在药物研发和创新的过程中得到了广泛的应用, 并且也取得了很好的成效。那么在现代化学学科中, 药物研发创新该怎样把有机合成技术应用其中, 充分的发挥出有机合成技术的作用, 成为有机化学领域中需要重点研究的问题。基于此, 本文从有机化学的角度出发, 重点分析了有机合成在药物研发创新中的应用, 希望可以为提高药物研发的安全性和质量提供一些参考。

关键词: 有机合成; 药物研发; 创新应用

0 引言

药物的研发和现阶段医疗水平的发展有着非常紧密的关系, 但是随着社会的发展和进步, 越来越多的疾病和新型疾病出现, 给人们的身体健康和生活产生了严重的影响, 因此, 药物研发和创新越来越受重视。对于药物研发企业来说, 不仅需要提高患者对药物疗效的认识, 同时还需要不断的研发出新的药物, 保障药物的安全性和有效性。有机合成是现代药物研发中的一种合成方式, 其被广泛的应用到了药物研发和创新中。

1 有机合成在药物研发中的发展现状

有机合成主要是指把一些简单的化合物通过加热、加压和催化来转化成比较复杂的有机物质, 其中有机原材料的分解也是有机合成中的一部分。从有机物结构的角度来看, 碳原子可以分解成碳环和碳链, 提高有机物结构的复杂性。而在现代医学的发展过程中, 很多药物的功能性越来越多, 除了可以实现治疗疾病的作用, 同时也可以达到预防疾病的作用, 对人们的身体生理进行一定的调节。在有机合成技术的不断完善下, 有机合成技术在药物合成中的应用越来越多, 比如, 通过有机合成技术可以研发新的药物, 在研发的过程中, 通过化合物化合反应来实现全新的分子化合物, 并通过高通量筛选来分离出其中的活性化合物, 之后再进行分析结构分析, 再合成, 研发出新的药物, 之后在对药物的药理活性进行评估, 通过这种方式来提取出药物的先导结构, 增加分子合成量, 从而实现合成药物的批量生产; 另外, 通过有机合成技术, 还可以在动植物和微生物体内中提取化合物, 之后通过纳米技术和超生化来对其结构进行完善、改良, 研制出新的药物。

2 有机合成在药物研发的创新应用

2.1 降糖药物研发中的创新

降糖类的药物是治疗糖尿病的主要药物, 近些年我国糖尿病的发病率逐渐上升, 并且糖尿病还会引发多种并发症, 如糖尿病眼病、糖尿病足、糖尿病肾病等, 因此, 对糖尿病治疗药物的研发是非常重要的。受到有机合成技术的影响, 近几年我国降糖药物的研发取得了一定的进展, 在原来降糖药物的基础上进行了创新, 比如, 借助于有机合成技术, 研发出了口服降糖新药, 并通过二肽基肽酶 4 抑制剂有效的对血糖进行了调节, 提升了糖尿病患者胰岛素的敏感性, 对细胞功能进行了刺激, 提升了细胞功能性,

实现了安全降糖的有效效果。同时通过有机化合成的应用还提升了降糖药物的安全性系数。

2.2 抗病毒药物研发中的创新

随着社会的不断发展, 各种新型的病毒诞生, 如甲流、乙流、非典、新冠病毒等等, 这些对人们的身体健康和生命安全产生了非常严重的影响, 并且其还有很强的传染性。在以前的抗病毒药物研发的过程中, 研发的重点是酶类物质的抑制, 虽然这种方式可以有效的对病毒本身起到很强的抑制作用, 但是如果病毒出现变异, 就无法达到良好的效果。而通过有机合成技术的应用, 可以直接抑制病毒的复治, 减少病毒对人体的入侵, 不仅可以起到一定的治疗作用, 同时还可以起到一定的预防效果。例如, 丙型肝炎, 其是一种非常复杂的疾病, 其中基因 1 型的丙型肝炎治疗非常困难, 很难让患者达到治愈的效果。如果无法得到治愈, 会对患者的肝脏器官产生严重的破坏作用, 出现肝硬化、肝癌等, 丙型肝炎病毒 (HCV) NS3/4A 丝氨酸蛋白酶和 MS5A/5B RNA 依靠的 RNA 聚合酶, 是丙型肝炎病毒蛋白前体加工成熟和复治过程中非常重要的两种酶, 是治疗丙型肝炎病毒治疗的靶向目标, 近些年, 通过有机合成药物来治疗丙型肝炎一直是比较热门的研究方向。

2.3 抗癌药物研发中的创新

一直以来, 癌症是威胁人类健康的最大疾病之一, 一直以来, 研究人员们一直都在对抗癌药物进行研究。通过有机合成技术来研发抗癌新药, 推动了抗癌药物研发的进一步发展。其中最典型的就是舒尼替尼药物, 其是第一个可以通过选择性靶向方法抑制肿瘤生长的药物, 可以有效的抑制 VEGF-R1、VEGF-R2、VEGF-R3 的生长发展。在舒尼替尼研发成功之后, 克唑替尼也成功研发, 被当做是酪氨酸激酶受体拮抗剂来治疗晚期非小细胞肺癌患者, 在其应用的过程中取得了非常不错的效果。

舒尼替尼中的化学结构比较特殊, 其主要是通过吡啶-2-酮为框架, 和其他类型的替尼类药物相比有着明显的区别, 从其研发到后期的上市应用, 舒尼替尼经过了 12 年的研发过程, 在经过了不断的临床试验, 构效优化以及结构修饰之后才应用到临床中, 可以说舒尼替尼的研发上市充分的体现出了有机合成技术的重要价值。舒尼替尼在研发的过程中把吡咯酸 37 通过 CDI 进行活化, 并形成亚胺中间体 40, 之后在碱性的环境中, 合成舒 (下转第 115 页)

环戊二烯产品。

3.2 实验结果简述

3.2.1 理论板数的影响

理论板的板数会直接影响第一精馏塔的分离效果,理论板数少,会导致与溶剂接触时间变短,影响分离效率,理论板数过多,会导致能耗的增加,提高操作成本。通过实验发现,理论板数较少时,塔釜中 IP 的浓度为 26%,轻组分 2-甲基-1-丁烯含量高达 2%,不能达到脱除单烯烃和烷烃的目的;实验中逐渐增加理论板的数量,对第一精馏塔釜液进行分析,发现随着理论板数的增加,塔釜 IP 的浓度逐渐增大,2-甲基-1-丁烯的浓度逐渐减小。理论板数增加到 131 块时,塔釜中 IP 含量由原料中的 18.56% 浓缩至 32.53%,同时塔釜中的轻关键组分 2-甲基-1-丁烯由原料中的 3.17% 降低至 0.02%,该结果表明,塔板数为 131 块时,第一萃取精馏塔达到脱除单烯烃和烷烃的目的,IP 的收率可达到 99% 以上;ProII 模拟结果显示,塔板数为 131 块时,精馏塔釜液中 IP 的质量分数由 18.36% 增至 32.26%,且不含轻关键组分和烷烃。经过数学模拟与实验对比,综合考虑分离效果与设备投资,可将第一萃取精馏塔塔板数控制在 131 左右。

3.2.2 腈烃摩尔比的影响

腈烃摩尔比是 ACN 法分离 IP 过程中脱除单烯烃重要影响因素,腈烃比较小时,第一萃取精馏塔釜液中 IP 的含量在 20% 左右,轻关键组分的含量高达 5.32%,结果显示,过小的腈烃比只能脱除极少量的 2-甲基-1-丁烯,逐渐

提高烯烃比,并对第一萃取精馏塔釜液进行分析,实验结果表明,随着烯烃比的提高,塔釜液中 IP 的质量分数逐渐增加,2-甲基-1-丁烯的质量分数逐渐降低,当腈烃比达到 4.8 时,塔釜液中 IP 含量可达到 32% 以上,于此同时,2-甲基-1-丁烯的含量则降低至 0.04% 左右,能够达到脱除单烯烃和烷烃的目的。ProII 模拟结果表明,烯烃比达到 5.2 时,单烯烃与烷烃的脱除效果最好。因此可得出结论,腈烃摩尔比控制在 4.8~5.2 为宜。

3.2.3 回流比的影响

在控制固定塔板数为 132,腈烃摩尔比为 5.0 条件下,考察了第一萃取精馏塔中回流比对该塔萃取精馏塔单烯烃和烷烃脱除效果的影响。结果表明,增加回流比能明显提高精馏塔单烯烃和烷烃的脱除效率,同时塔釜液中 IP 含量随回流比的增加而增加,当回流比达到 4 时,塔釜中 IP 含量达到 32.05%,IP 收率可达到 99% 以上。继续增大回流比,单烯烃和烷烃的脱除效果不明显,反而会增加能耗,增加萃取精馏塔内汽相负荷,容易引起液泛,ProII 模拟结果表明,回流比为 4.5 时单烯烃与烷烃的脱除效果最好。因此可得出结论,回流比控制在 4~4.5 为宜。

4 结论

采用 ProII 流程模拟软件,对 ACN 法分离 IP 单烯烃脱除过程进行模拟计算,对比模拟与试验结果,二者基本吻合。得出了乙腈法分离 IP 的最佳工艺条件:理论板数为 130~135 块,腈烃摩尔比 4.8~5.2,回流比 4~4.5。

(上接第 113 页)尼替尼游离碱 42,然后再经过进一步的反映,这样就可以提炼出纯度更高、产率更高的舒尼替尼苹果酸盐,在这个过程中有机合成技术发挥着不可替代的作用。

在开始的研发阶段,吡咯酸的研发成本比较高,而为了降低研发成本,研发人员需要把二乙酰酮和 NN-二乙基-乙二胺进行制备,形成乙酰胺,并在比较洁净的环境中错话氢化反映。然后,研发人员还需要把维尔斯麦尔试剂 48 引入其中,这种方式不仅优化了工艺的条件,同时还降低了原料药的研制成本。

2.4 老药物的优化和升级

在新药研发的过程中,从老药开始着手是一种非常有效的方法,在对老药进行研究的过程中需要对其化学结构进行不断的分解和合成,之后才可以研发出更多的新药。在 2012 年研制成功的恩杂鲁胺被 FDA 批准为治疗晚期前列腺癌的药物,而到 2019 年年底,恩杂鲁胺已经研制出第四代药物,并且也已经开始着手第五代的研发中。现阶段,恩杂鲁胺是治疗晚期前列腺癌最好的药物,其是一种雄性激素受体抑制剂,可以有效的对雄激素受体核转位进行有效的抑制,同时还可以和 DNA 进行相互作用。开始的时候,治疗前列腺癌的主要药物是尼禄米,其主要的化学结构是一种药理集团-含硝基的三氟甲基苯并亚胺芳香环。在经过不断的研发和创新之后,外消旋比卡鲁胺被研制出来,

并应用到治疗前列腺癌中,其是一种改进药物,主要是通过其化学结构中对硝基的转化来形成氰基,之后把腈类氟化苯的直链引入其中。恩杂鲁胺是一种新型的药物,其化学结构是把前两种老药物中的化学结构进行结合来实现的,因此可以说,药物化学结构的变换是有机合成技术的一种重要体现,而有机合成技术也是对老药物进行不断升级和完善的有效途径。

总之,有机合成技术在我国药物研发创新中有着不可替代的地位,有机合成技术可以有效的实现不对称反应、高效率反应和绿色反应等多种创新反应模式,并通过自动化的手段来实现药物材料的分离和纯化,对药物研发和创新进行不断的提升。

参考文献:

- [1] 孟祥国,徐晨钦,田佩川,李熙,周兆丽. 药物研发中的微波辅助有机合成技术 [J]. 化学研究与应用, 2019,31(09): 1578-1592.
- [2] 王栋. 有机合成在创新药物研发中的应用分析 [J]. 医学研究, 2019,1(2).
- [3] 王静怡. 有机化学在药物研发中的作用思路构建 [J]. 科技创新导报, 2018,15(34):176-177.
- [4] 徐亮,毛波,李彦雄. 有机合成在创新药物研发中的应用研究 [J]. 化工设计通讯, 2017,43(08):195+204.