

学校编号：10384

分类号：____密级____

学 号：200025029

UDC_____

学位论文

抗艾滋病药物利托那韦的合成

许志杰

指导教师姓名：靳立人教授

申请学位级别：理学硕士

专业名称：有机化学

论文提交日期：2003年11月

论文答辩时间：2003年11月

学位授予单位：厦门大学

学位授予日期：2003年 月

答辩委员会主席：陈安齐教授

评阅人：汤杰、郭奇珍教授

2003年11月

目录

摘要

Abstract

第一章	前言	1
第二章	文献回顾.....	4
第三章	合成计划.....	12
第四章	结果与讨论.....	16
第五章	结论.....	26
第六章	实验部分.....	29
参考文献	42

致谢

Table of Contents

Abstract

Chapter 1	Preface.....	1
Chapter 2	Review.....	4
Chapter 3	Synthesis.....	12
Chapter 4	Discussion.....	16
Chapter 5	Conclusion.....	26
Chapter 6	Experiment.....	29
References	42

Thanks

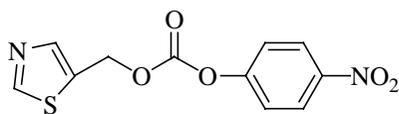
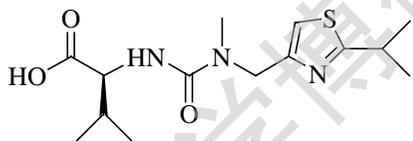
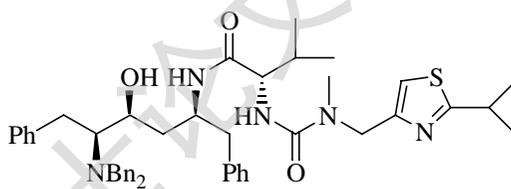
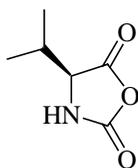
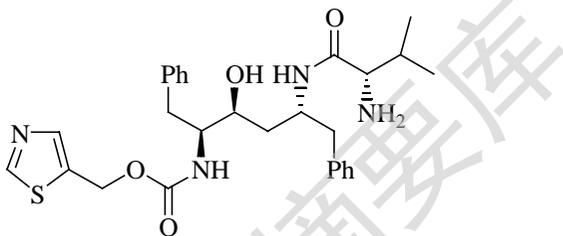
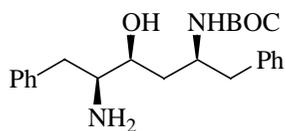
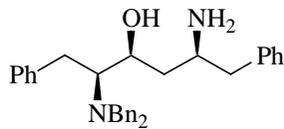
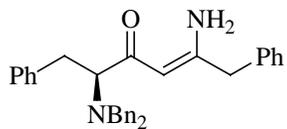
摘要

利托那韦 (Ritonavir) 是美国 FDA 批准用于治疗艾滋病的高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 药物之一, 于 1996 年正式批准上市销售。利托那韦属蛋白酶抑制剂, 是具有 4 个手性中心和两个噻唑杂环的氨基醇化合物, 主要用于治疗 HIV-1 和 HIV-2 型艾滋病患者。本论文的工作是在文献的基础上合成利托那韦, 并着重探讨了利托那韦各片段的连接方法。

首先参照文献方法, 利用合成的二氨基己醇() 为原料, 与碳酸酯() 反应, 形成氨基甲酸酯, 去 BOC 保护, 酰化得利托那韦。从(L)-苯丙氨酸起总收率 25.2%。

其次, 将苄乙醇() 与酸() 酰化得(), 收率 83%。产物经 NMR, MS 检测与文献报道相符。有文献报道利托那韦可通过将中间体() 高压氢解去苄基, 然后与碳酸酯() 反应合成。虽然氢解以及后续步骤我们未在实验室中进行, 但形式上可以利用该路线合成利托那韦。该方法与文献相比, 免去了上 BOC 保护和去保护步骤, 简化合成路线。

第三, 通过文献调研, 吸取几种方法的优点, 由氨基醇() 出发, 利用合成多肽时常用的 NCA 试剂, 经酰化、BOC 保护、去苄基、与() 形成氨基甲酸酯, 然后去 BOC 保护得胺(), 最后利用三光气将() 和噻唑甲基胺连接, 经 6 步合成目标产品, 从(L)-苯丙氨酸出发总收率达 19.1%。该方法与文献相比具有试剂廉价易得, 以及合成路线短等优点, 具有潜在的工业化应用价值。



关键词: 蛋白酶抑制剂 ; 利托那韦 (Ritonavir) ; 二氨基醇

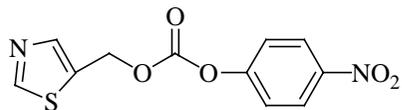
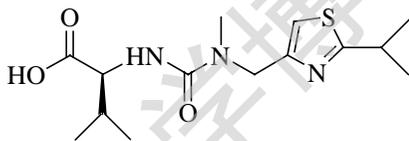
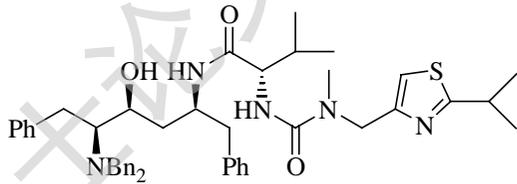
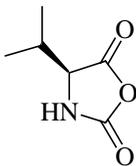
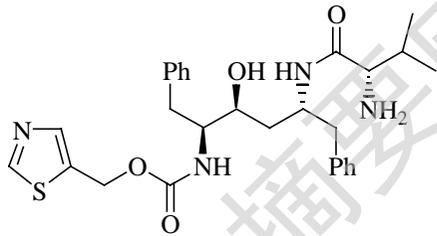
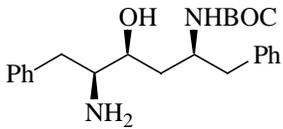
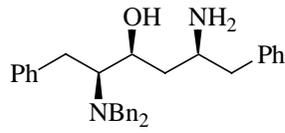
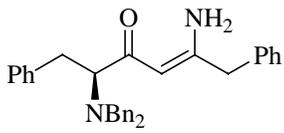
Abstract

Ritonavir is an effective therapeutic agent for the treatment of AIDS. It was discovered at Abbott Laboratories in late 1992. The new drug application (NDA) was filed in December 1995. Commercial start-up followed in January 1996, and approval of U.S.A. FDA was in March, 1996. Ritonavir is a protease inhibitor, an amino alcohol with four chiral centers and two thiazole structures. This thesis relates to the synthesis of ritonavir.

First, referring to the patent, starting from amino alcohol (), through the carbamation, deprotection of BOC group and finally acylation, ritonavir was obtained in 25.2% yield from (L)-phenylalanine.

Second, amino alcohol() was condensed with acid() to give the intermediate () in 83% yield. The obtained intermediate was characterized by NMR and MS and is identical with the reported data. Ritonavir can be obtained by hydrogenolysis of compound () to removing benzyl group and then connection with the second thiazol part() according to the condition described in the publication, although we have no made a test to confirm it.

Third, starting from amino alcohol (), addition with NCA, protection with BOC, deprotection the benzyl, reacting on carbonic acid esters(), deprotection BOC and acylation, the protease inhibitor ritonavir was also synthesized in 19.1% yield from (L)-phenylalanine.



Keywords : protease inhibitor ; Ritonavir ; diamino alcohol

第一章 前言

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合症 (Acquired Immune deficiency Syndrome, AIDS)，是一种后天获得性的人类免疫缺陷疾病，由艾滋病毒，即人类免疫缺陷病毒(Human Immune deficiency Virus, HIV)引起。艾滋病病毒传播迅速，直接攻击人体免疫系统，使人体的正常防护功能削弱甚至崩溃，因此人体非常容易受到细菌、病毒、真菌和原生动植物等入侵，引起继发性感染，而持续不断的引发各种疾病，最终导致病人死亡。

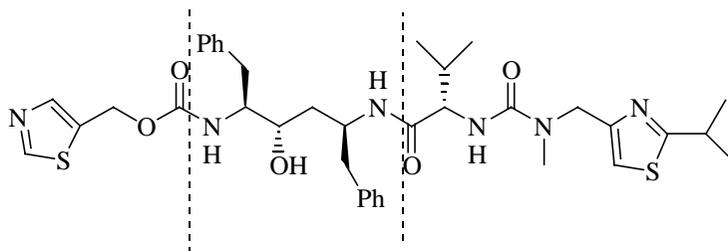
从上个世纪八十年代初发现第一例艾滋病毒携带者，经过短短 20 多年，全球已有约 6 千多万人感染了 HIV 病毒，并已造成 2 千多万人死亡。由于目前临床还没有预防艾滋病的疫苗，预计在相当长一段时间内艾滋病在全球仍有恶化的趋势。目前比较有效的治疗和控制艾滋病的方法主要是高效抗逆转录病毒疗法 (HAART)，即通常所说的鸡尾酒疗法，通过多种化学合成药物混合治疗，可以推迟病毒携带者病发时间，减缓病情恶化的速度。因此国际上的一些大公司和科研机构投入大量人力物力研发新药。但由于这些人工合成的药物结构复杂，生产流程长，成本高，导致现有的治疗费用极高，广大发展中国家以及贫困地区的患者无法承受。

我国艾滋病的流行经过传入期(1985~1988)、扩散期(1989~1994)和增长期(1995~现在)，目前正面临着快速增长或爆发流行的威胁。自 1985 年发现首例艾滋病患者以来，截止 2002 年底，全国累计报告艾滋病感染者 4 万多例，专家估计实际感染人数可能是报告人数的几十倍。按现在的发展速度，到 2010 年，将有超过 1000 万人感染艾滋病。目前我国治疗艾滋病药物绝大多数依靠进口，治疗费用高昂，普通患者无法承受，因此如何廉价的合成抗艾滋病药物已经成为开展艾滋病防治工作的重点。

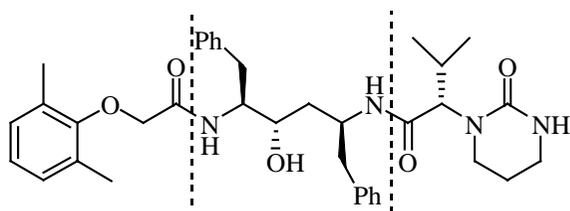
到去年底，美国 FDA 已正式批准 15 种化合物用于抗逆转录病毒治疗，

包括 6 种核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI), 3 种非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 和 6 种蛋白酶抑制剂 (PI)。这 6 种蛋白酶抑制剂包括: 利托那韦 (Ritonavir 1), 洛比那韦 (Lopinavir 2), 沙奎那韦 (Saquinavir 3), 安普那韦 (Amprenavir 4), 奈非那韦 (Nelfinavir 5), 和茚地那韦 (Indinavir 6) 等 (图 1.1)。在 6 种蛋白酶抑制剂中, 利托那韦具有最高的生物利用度, 达 75%。其他如茚地那韦 65%, 而沙奎那韦只有 4%。因此在用利托那韦治疗过程中, 服药剂量小, 间隔时间长。同时由于利托那韦推出时间较晚(1996), 艾滋病病毒尚未产生抗药性, 因此具有较好的治疗效果。当使用其他蛋白酶抑制剂治疗效果下降或产生毒副作用, 需要更改配方时, 均可使用利托那韦替代其他药物混合使用。

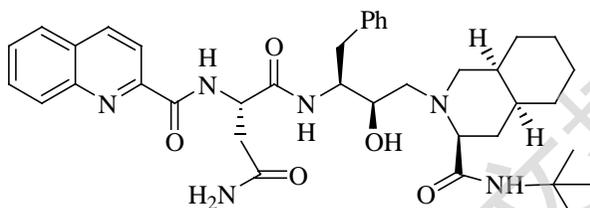
利托那韦, 化学名: (5*S*, 8*S*, 10*S*, 11*S*)-2-甲基-5-异丙基-1-(2-异丙基-4-噻唑基)-10-羟基-3, 6-二氧-8, 11-二苄基-2, 4, 7, 12-四氮杂十三烷基-13-羧酸-5-噻唑甲酯 (CAS No. 155213-67-5), 是一种抗 HIV-1 和 HIV-2 型病毒的蛋白酶抑制剂。结构式如下图 1 所示, 包括中间手性二氨基己醇片段()和两边噻唑侧链(,)。同时该中间手性片段()也是合成另一抗艾滋病药物洛比那韦 (Lopinavir 2) 的中间体。目前我们实验室已经初步完成利托那韦中间体及侧链的合成。本论文的工作主要是提高中间体的合成收率, 并着重探索了利托那韦各片段的连接方法。



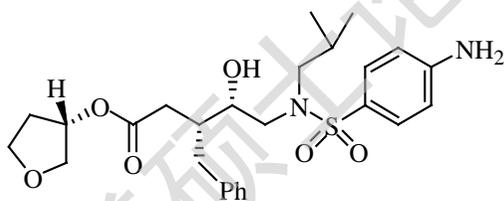
利托那韦 1



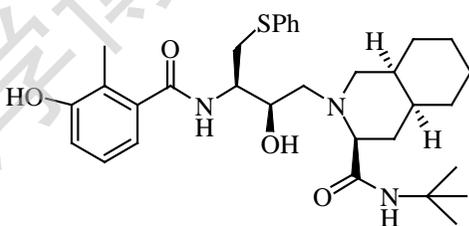
洛比那韦 2



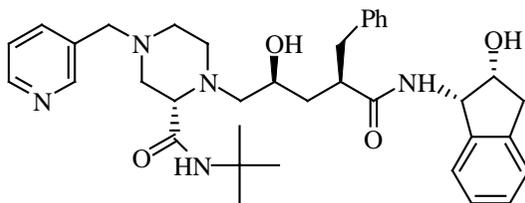
沙奎那韦 3



安普那韦 4



奈非那韦 5



茆地那韦 6

图 1.1

第二章 文献回顾

利托那韦是带有两个噻唑环的氨基甲酸酯的不对称脲化合物，通过逆合成分析可将其分解为如下三个结构片段：中间手性氨基醇片段 **7** 和两边带有噻唑环的片段 **8**, **9**。其中片段 **8** 可进一步拆分为噻唑甲基甲胺和 L-缬氨酸片段。

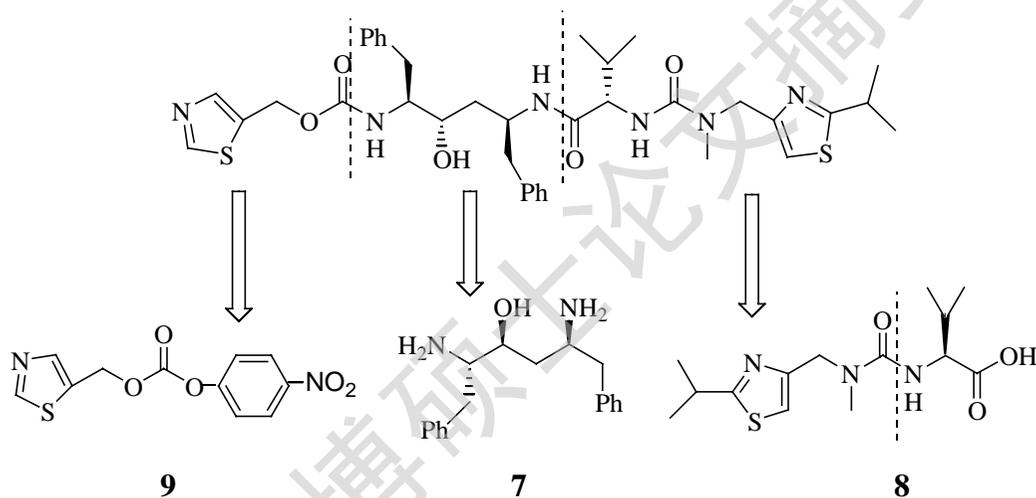
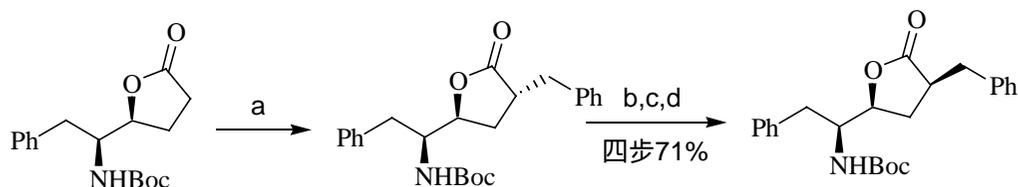


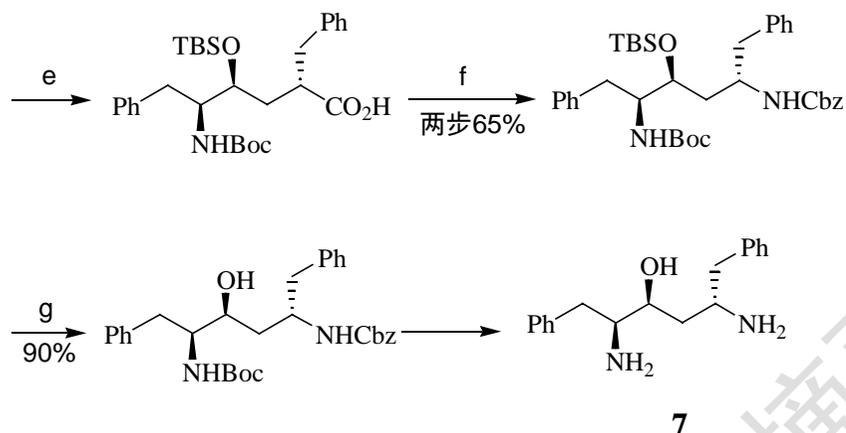
图 2.1

2.1 利托那韦各片段的合成方法

2.1.1 Ghosh 等人¹报道了以 γ -内酯为起始原料合成片段 **7** 的方法。

该方法包括了内酯 α 位的取代，立体异构化，水解开环，羟基保护，以及重排 (Curtius Rearrangement)，得氨基和羟基保护的中间体，最后水解得中间体 **7**。该方法的合成路线长，原料不易获得，反应试剂特殊，分离困难，不适于工业化生产。



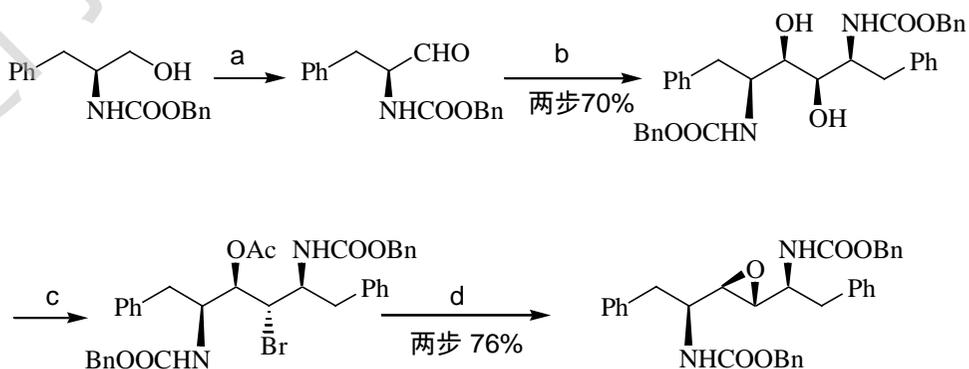


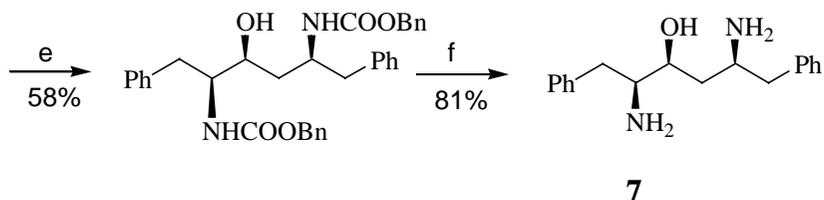
试剂与条件：(a) $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, THF, -78°C , 30 min; PhCH_2I , -78°C , 30min; $\text{MeCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-78 \sim 23^\circ\text{C}$, 15 min; (b) LDA, THF, $-78 \sim -55^\circ\text{C}$, 1 h; PhSeSePh , HMPA, $-78 \sim -40^\circ\text{C}$, 3 h; (c) m-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 15 min; (d) 10% Pd-C, H_2 , EtOAc, MeOH; (e) aqueous LiOH, DME, 12 h; TBDMSCl, imidazole, DMF, 12 h; MeOH, 10% citric acid; (f) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, Et_3N , PhMe, 115°C , 1 h, PhCH_2OH , 115°C , 12 h; (g) $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, THF, 3 h.

图 2.2

2. 1. 2 Kempf 等人²报道了合成中间体 7 的另一种方法。该方法以手性氨基醇为原料，经氧化成醛，在催化剂存在下，自身偶联得氨基保护的二醇，经环氧化，接着用硼氢化钠还原，去保护也得到手性中间体 7。

该方法与 Ghosh 等人提出的相比改进了不少，但同样存在反应试剂特殊，合成路线长，中间体不易分离的问题。





试剂与条件：(a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, -60°C , Et_3N ; (b) $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]_2[\text{Zn}_2\text{Cl}_4]$, CH_2Cl_2 , rt, 16 h; (c) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}(\text{i-Pr})\text{COBr}$; (d) 1N NaOH, rt, 16 h; (e) NaBH_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, rt, 3.5 h; (f) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, H_2O , dioxane.

图 2.3

2. 1. 3 Abbott 实验室³利用如下逆合成分析建立了另外一种新方法。该方法原料易得，反应简单，无需使用特殊试剂，反应步骤少，中间体通过简单的重结晶即可提纯，在工业生产中容易进行质量监控。因此是一个比较理想的工业化生产路线。

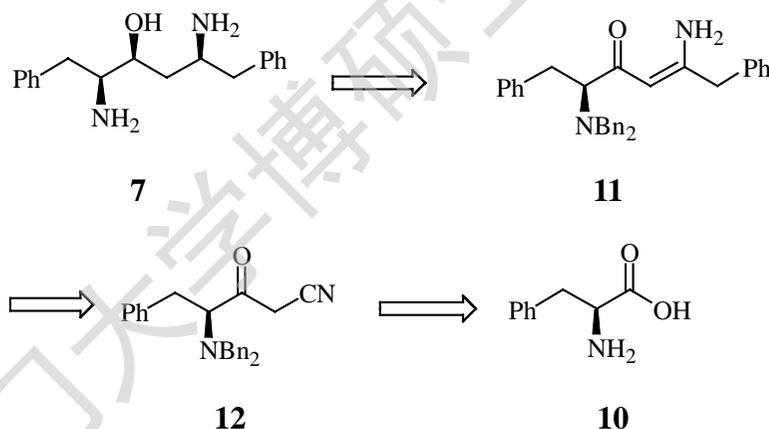


图 2.4

烯胺酮⁴11是整个合成的关键。Timothy³等发现，将格氏试剂加入到 α -酮腈中可得烯胺酮化合物，而将酯与乙腈负离子加成可得 α -酮腈⁵，由此完成烯胺酮的合成。然后用还原剂将烯胺酮还原为二氨基醇，理论上该反应将得到4种异构体，但Timothy等人发现如果将烯胺酮的四氢呋喃/异丙醇溶液滴加到硼氢化钠的甲磺酸溶液中，烯胺酮将被还原，生成 α -氨基酮，中间体

无需分离，直接加入预先处理好的硼氢化钠/三氟乙酸的四氢呋喃溶液⁶，可得到 93% 收率的目标构型产物。由此简单的完成了中间体 7 三个手性中心的确立，而无需用到手性催化剂或者通过其他辅助试剂。之所以反应得到如此高 de 值构型的产物，Greenhill⁶ 认为可能是羰基与 位二苄胺形成硼配合物诱导了不对称还原，同时烯胺酮的氨基和羰基之间可能形成了氢键。最后 Pd-C，甲酸铵氢解氨基醇 14 得中间体二氨基醇 7。如有必要，可以将中间体二氨基醇 7 与盐酸反应形成盐酸盐，然后用异丙醇重结晶。从烯胺酮 11 开始的总收率达 60%，目标产物 7 的纯度 >99%。合成路线如图 2.5 所示。

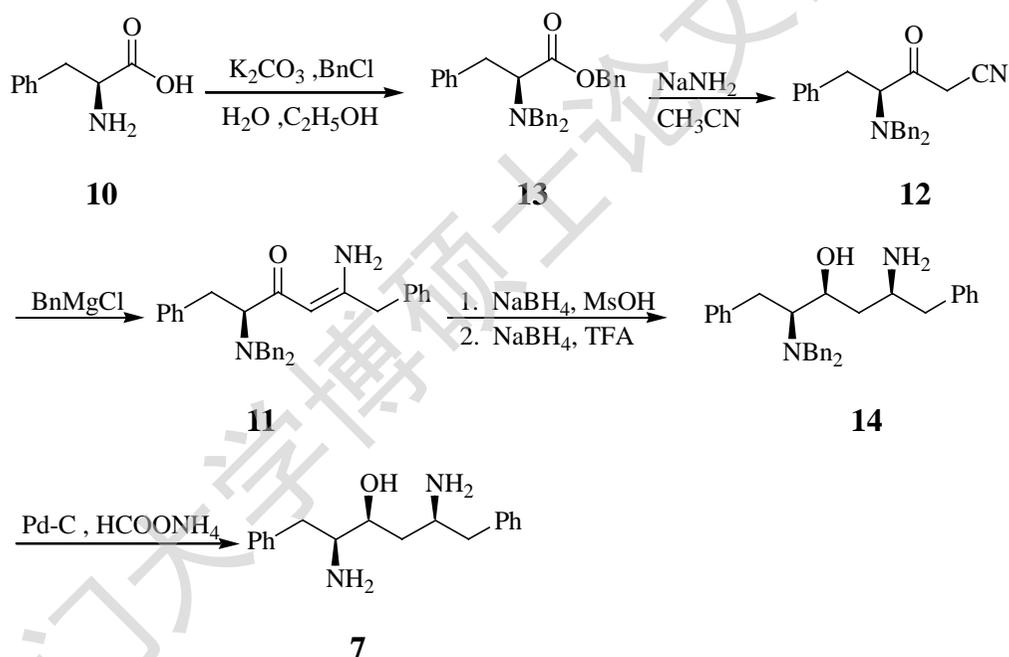


图 2.5

2.1.4 碳酸酯 9 的合成

制备碳酸酯 9 的关键是合成 5-羟甲基嘧啶 15，然后将它与氯甲酸对硝基苯酯反应即可得到目标产物。取代的嘧啶环合成文献⁷⁻¹³报道了许多方法，5-羟甲基嘧啶的合成文献¹⁴也有报道。我们实验小组刘宝丽¹⁵，时晓军通过大量的实验，利用甲酸乙酯，氯乙酸乙酯在叔丁醇钾存在下反应，然后加入

硫脲，由此方便地合成取代的噻唑。同时也比较了 LiAlH_4 ，Red-Al（分子式 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ ）以及 LiBH_4 还原羧基为羟基时的优劣，最后认为 LiBH_4 的还原效果最好，分离纯化简便，经济性强，是一个较好的工业化生产方法。合成路线如图 2.6 所示

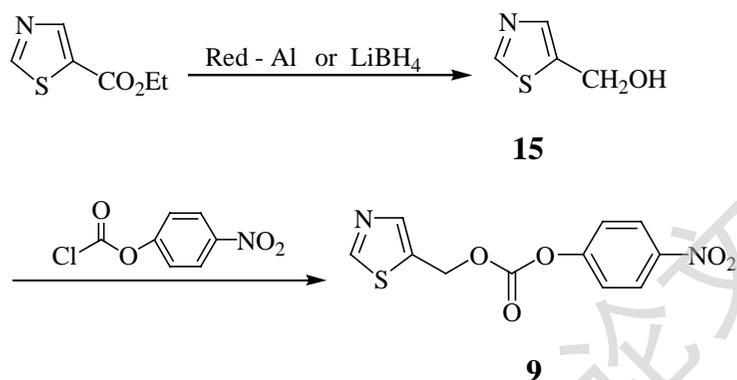
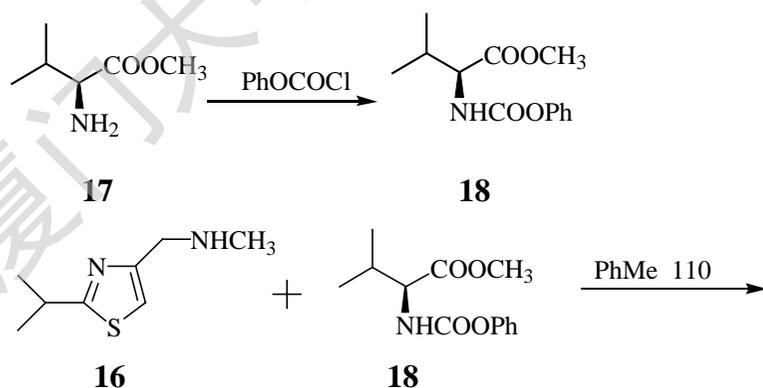


图 2.6

2.1.5 取代的 L-缬氨酸 8 的合成

首先利用 Hantzsch 法⁷合成取代噻唑环，再与甲胺反应得 2-异丙基-4-[(N-甲基)胺甲基]噻唑 16。缬氨酸甲酯 17 与氯甲酸苯酯反应得氨基甲酸酯 18，然后和 16 反应成不对称脲 19，最后水解得氨基取代的缬氨酸 8。路线示意图如下：



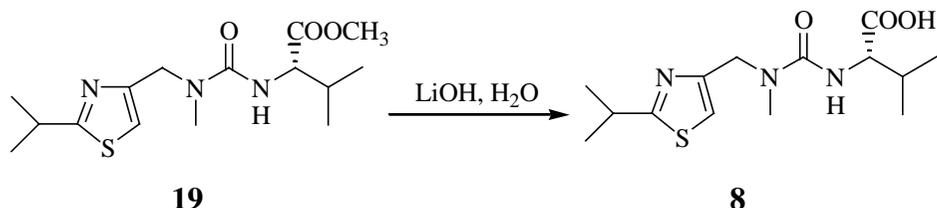
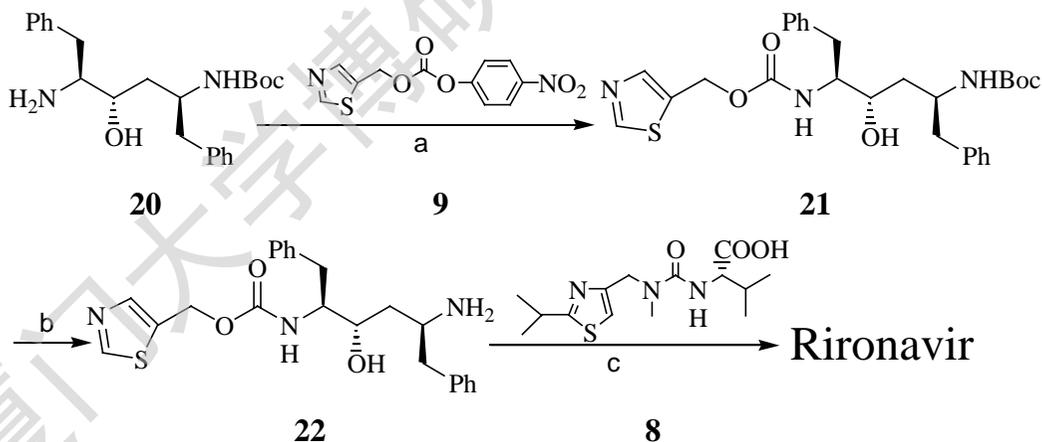


图 2.7

2.2 利托那韦各片段的连接方法

2.2.1 顺利合成利托那韦各片段之后，Tien 等人¹⁶提出首先将 **14** 的 5 位氨基用 BOC^{17,18} 保护，去苄基得 **20**，然后与碳酸酯 **9** 反应生成氨基甲酸酯 **21**，接着在酸性条件下将 BOC 水解去保护，游离氨基，得 **22**，最后与片段 **8** 酰化得利托那韦。该方法最大的优点是合成收率高，操作简便，中间体容易分离纯化，有利于工业生产时的质量监控。但该方法也有不足之处，在合成片段 **8** 时必需先将缬氨酸形成甲酯保护，最后又得将甲酯水解，同时有两步要用到比较昂贵的氯甲酸酯，在一定程度上增加了生产成本。



试剂与条件：(a) 碳酸酯 **9**, EtOAc, 60 °C; (b) HCl, EtOAc; NH₃ · H₂O; (c) 取代缬氨酸 **8**, 氯甲酸异丁酯, 甲基吗啉, 羟基丁二酰亚胺。

图 2.8

2.2.2 Castoldi 等人¹⁹提出另一条路线。与 Tien 等人提出的路线不同之处在于它不必事先合成片段 **8**，而是直接利用 Val-NCA (4-异丙基噁唑烷-2, 5-

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库