



## 药物研发-

### 缩短时间... 微波合成

如今虽然有着大量的药物可用,但是仍然有很多人承受着病痛的折磨甚至死亡的威胁。这是因为新药的缺乏。很显然,提高新药的发展速度迫在眉睫。而微波合成则可以显著的缩短反应时间,而专业的反应器可以加速新药的发展过程。



## 1 疟疾

疟疾是典型的威胁公众健康的传染病。世界卫生组织 (WHO) 估计每年约有 3-5 千万人受到感染,其中死亡的人数则超过一百万。

由于寄生虫对传统药物抗性的增长,亟待研发新的抗疟药物。拉帕醇是萘醌类化合物中第一个发现有抗疟活性的分子 (Figure 1)。

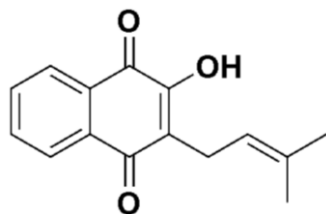


Fig.1 拉帕醇

实际上,这类化合物表现出广泛的生物活性,因而均有重要的药用价值。本文描述了如何合成拉帕醇及其衍生物,并且对其抗疟活性做了测试。

### 1.2 仪器和实验

安东帕 Monowave300 并配备 Ruby 温度传感器, G10 反应管。

将指甲花醌 (2-羟基-1,4-萘醌) 和取代乙醛加入 G10 玻璃管中,使用乙醇和脂肪或芳香硫醇作为溶剂。反应

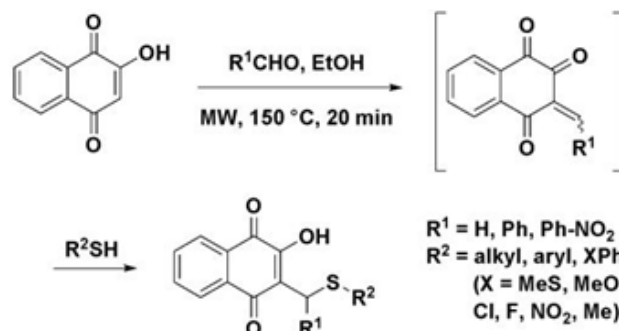
物在搅拌作用下于 150°C (Ruby) 反应 20min (仪器设置见下图)

No.	Step	Temp (°C)	Time (mm:ss)
1	Heat as fast as possible	150 A	
2	Hold Time		20:00 A
3	Cooling	55 A	

冷却到 55°C 以后,溶剂减压旋干。剩余固体使用柱层析分离。所有的 35 个化合物中的产率为 33-89%。

### 1.3 结果和讨论

所有的化合物均使用两步一锅法得到。第一步中,指甲花醌通过 Knoevenagel 缩合反应与取代乙醛生成中间体。然后取代硫醇通过亲核加成生成产物 (Scheme 1)。



Scheme 1: Knoevenagel condensation of lawsone with an aldehyde, followed by a nucleophilic addition of a substituted thiol.

总共合成了 35 个化合物。前面 12 个实验同样在传

统加热下进行以作为对比，实验发现，微波合成可以显著的减少反应时间（1-2d VS. 20min）。此外，使用微波合成，产率也有所提高。所以后面的所有试验仅仅使用了微波合成。

用这个方法合成的新化合物在试管中做了抗疟活性测试。它们都有活性，遗憾的是并没有对照药物活性高。然而我们发现，活性最好的药物均含有硝基，这值得我们深入进行研究。

## 2 阿尔茨海默

研究表明，阿尔茨海默（AD）的一个症状就是乙酰胆碱酯酶（AChE）和丁酰胆碱酯酶（BuChE）的活性显著增加。因此，目前治疗 AD 的药物主要是这两种酶的抑制剂。这种抑制剂可以减缓神经退化的过程。  
n-butyl-[1H]-benz-imidazol-2-amine (M084, Figure2) 由于其对酶的抑制作用，成为潜在的 AD 治疗药物。

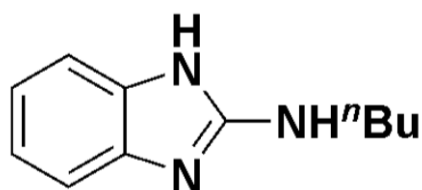


Fig. 2 The promising AD inhibitor M084.

取代 2-氨基苯并咪唑都是基于 M084 (Figure2) 的骨架上合成的。研究发现它可以做为新的 AChE 和 BuChE 抑制剂。

### 2.1 仪器和实验

安东帕 Monowave300 并配备 IR 传感器监测温度。

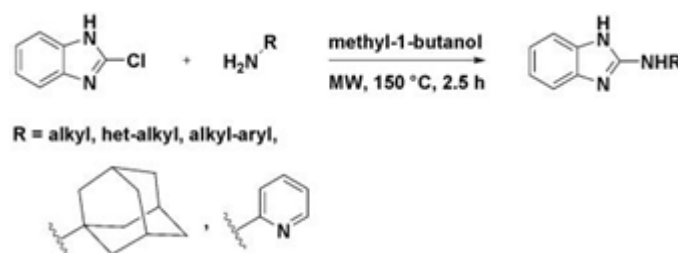
相应的胺和 2-氯-[1H]-苯并咪唑溶解在 2-甲基丁醇/甲醇溶液中，在搅拌作用下在 Monowave300 中加热到 150℃，并维持 2.5h。实验设置如下。

No.	Step	Temp (°C)	Time (mm:ss)
1	Heat as fast as possible	150 A	
2	Hold Time		150:00 A
3	Cooling	55 A	

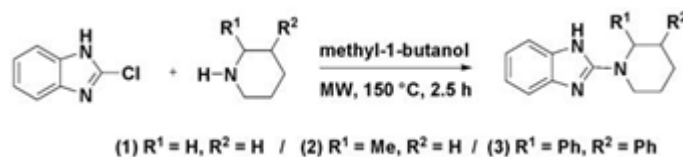
冷却结束后，将溶剂旋干，粗产品用柱层析分离，得到相应的氨基苯并咪唑，产率为 65-95%。

### 2.3 结果和讨论

化合物 M084 (Figure2) 表现出对 BuChE 中等的抑制作用，而且不同脂肪链在氨基位置(Scheme2)的引入并没有明显改变对这类酶的抑制活性。然而通过微波合成引入的有空间位阻的，尤其是仲胺的苯并咪唑衍生物则表现出对 AChE 和 BuChE 有较高的活性(Scheme3)，而且对 AChE/BuChE 的选择性也更好。



Scheme 2: Reaction of 2-chloro-1H-benzimidazole with primary amines.



Scheme 3: Reaction of 2-chloro-1H-benzimidazole with secondary amines.

进一步研究表明，合成的化合物有助于进一步研究空间结构和 2-氨基苯并咪唑对 AChE 和 BuChE 抑制活性之间的关系。并有可能成为 AChE 和 BuChE 的选择性抑制剂，而成为 AD 治疗的一个新的研究方向。

## 3 革登热和西尼罗河热

受 Flaviviral (黄病毒科的一种) 感染的疾病，如革

登热、西尼罗河热和其他传染性疾病在近几十年来显增长，尤其是北半球更加显著。这种感染不能够被自身免疫和化学药剂所阻止。在这种情况下病毒中的丝氨酸蛋白酶 NS2BNS3 成为治疗登热、西尼罗河热和其他疾病的有效靶点。

本文讨论了 3-苯-2 丙烯酸铵衍生物的合成。并使它设计为登热和西尼罗河热病毒丝氨酸蛋白抑制剂的药物的有效基团。

### 3.1 仪器和实验

安东帕 Monowave300 并配备 IR 传感器监测温度。

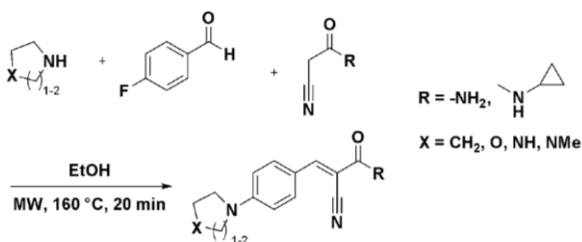
对氟苯甲醛、氰基乙酰胺（或其衍生物）和环状胺溶解在乙醇中，并在微波中加热到 160°C 并保持 20min。实验设置如下：

No.	Step	Temp (°C)	Time (mm:ss)
1	Heat as fast as possible	160 A	
2	Hold Time		20:00 A
3	Cooling	55 A	

冷却至室温后，过滤得到沉淀，并用乙醇/水进行洗涤。如果没有沉淀生成，则减压浓缩，并用柱层析纯化。

### 3.2 结果与讨论

总共合成了 86 个同系物，用来研究结构和活性之间的关系。



Scheme 4: Microwave-assisted three-component reaction of 3-aryl-2-cyanoacrylamide derivatives.

分离得到的 3-苯-2 丙烯酸铵衍生物用来研究它对登热和西尼罗河热病毒蛋白（NS2B-NS3）的活性。研究发现芳基和分子中的双键对化合物活性的影响至关重要，胺上的取代基对活性影响则非常小。

通过微波合成得到的分子库使得生物学筛选可以快速有效的进行。如果使用自动进样器则可以进一步提升合成速度。平行合成也同样能够明显的提高效率。

## 4 肿瘤、细菌、真菌

吡唑类药物由于其优异的抗真菌、抗细菌和抗肿瘤活性而备受关注。尤其是吡唑-[3,4-b]吡啶结构作为杂环被发现有多样的生物活性。

本文讨论了 [3,4-b]吡啶吡唑啉酮的衍生物的微波合成。并将结果与传统的合成方法做了对比。

### 4.1 仪器和实验

Synthos3000 微波合成仪,(也可使用 Multiwave Pro), 配备平 p/T 传感器和 MF100 转子。

吡唑啉酮-吡啶 2 (pyrazolo-pyridine 2) 的合成见 Scheme5。

取化合物 1, β-开托利和 4-茴香醛加入乙酸中。然后加入 TEA 在微波辐照下与 150°C 保持 15min。设置如下：

No.	Step	Temp (°C)	Time (mm:ss)	Fan Level
1	Heat as fast as possible	150 A		1
2	Temperature hold		15:00 A	1
3	Cooling	55 A	16:00	3

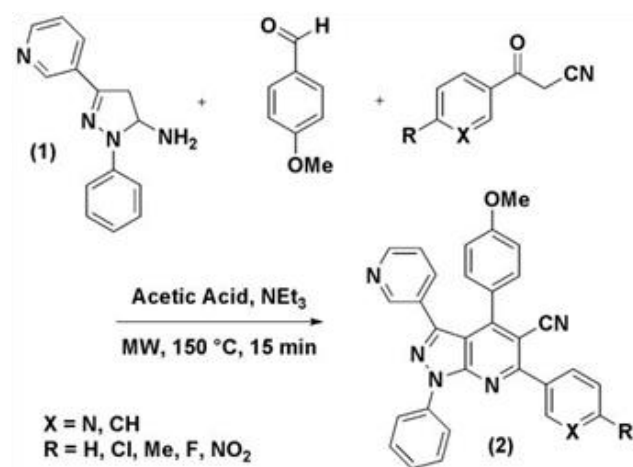
反应结束后，将混合物导入碎冰中，过滤得到沉淀，用去离子水冲洗，然后用乙醇重结晶得到纯净的化合物 2，产率为 86-98%。

吡唑啉酮-吡啶 3 (pyrazolo-pyridine 3) 的合成见 Scheme6。

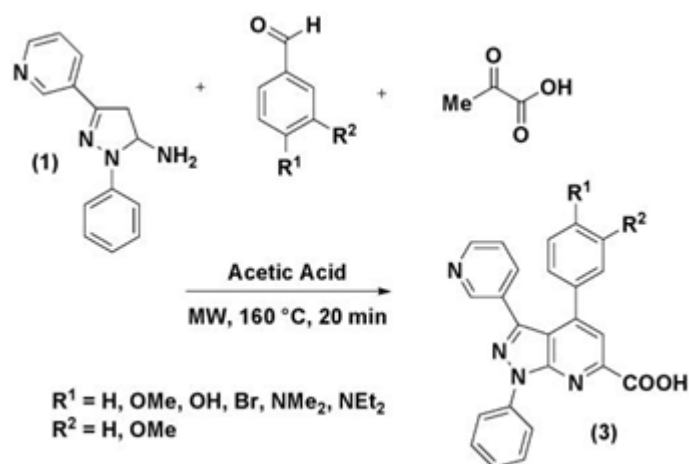
将化合物 1，丙酮酸，苯乙醛加入乙酸中在微波中加热到 160℃并保持 20min，实验设置如下：

No.	Step	Temp (°C)	Time (min:ss)	Fan Level
1	Heat as fast as possible	160		1
2	Temperature hold		20:00	1
3	Cooling	55	18:00	3

反应结束后，将混合物导入碎冰中，过滤得到沉淀，用去离子水冲洗，然后用乙醇重结晶得到纯净的化合物 2，产率为 65-88%。



Scheme 5: Microwave-assisted three-component reaction to give target compounds 2.5



Scheme 6. Microwave-assisted three-component reaction to give target compounds 3.5

#### 4.1 结果与讨论

Schemes 5 和 6 的反应也在传统条件下做了实验，结果表明，微波辅助合成不仅能够提高产率更能够明显的缩短反应时间（如 Table1）。

Table 1: Comparison between conventional and microwave conditions

Compounds			
Heating Mode	Temperature	Reaction time	Yield
Conventional	Reflux	4h	60-81%
Microwave	150℃	15min	86-98%

Table 1: Comparison between conventional and microwave conditions

Compounds			
Heating Mode	Temperature	Reaction time	Yield
Conventional	Reflux	6h	54-75%
Microwave	160℃	20-25min	65-88%

生物学测试显示，大多数化合物对革兰氏细菌表现出阴性，对于真菌，化合物 2（Scheme 5）则比化合物 3（Scheme 6）表现出更强的抗菌性。

更重要的是，在使用人类肝脏肿瘤细胞（HEPG2）做抗肿瘤测试是发现，化合物 2 表现出非常强的抗肿瘤活性，这个发现具有重大的意义。

## 5 结论

如上文所展示的例子所显示的那样，微波合成能够显著的提高新药发展的效率。为新药筛选中的候选药物提供一个快速的合成方案。

需要注意的是，对于药物的最终工业生产来说，需要有大规模的工厂来代替微波合成。微波合成的价值在于加速药物研发过程中，微升到升的合成规模，每天可生成约 1kg 的产品。

微波合成可以显著的节省在药物发现过程中的时间。时间就是金钱，时间就是生命。

## 6 展望

在近几年的研究报告中，药物合成中使用微波合成已经成为焦点。在微波合成加速药物合成之后，下一步的重点则是药物分析。尤其是 19 世纪 50 年代“反应停事件”后，对于药物活性成分的旋光性分析的需求显著增长。

安东帕作为一个制药企业最有价值的合作伙伴，不仅仅提供微波合成仪，我们也提供对药物光学性能进行精确分析的旋光仪（e.g. Scheme1）

## 7 参考文献

[1] A. Sharma et al. Eur. J. Med. Chem. 2013, 59, 48

[2] J. Zhu et al. Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 4218

[3] C. Nitsche, C. Steuer, C. D. Klein, Bioorg. & Med. Chem. 2011, 19, 7318

[4] J. K. Loh et al. Beilstein J. Org. Chem. 2012, 8, 1293

[5] M. A. El-borai et al. Eur. J. Med. Chem. 2012, 48, 92

[6] refer to application flash C44IA014EN

([www.anton-paar.com](http://www.anton-paar.com))