

# 几类核苷前药的合成方法研究进展

陈安洁

西安思源学院 陕西 西安 710038

**摘要:** 核苷类药物是一类重要的药物, 在抗病毒和抗肿瘤治疗方面有着非常重要的地位。绝大多数核苷类药物需要进入生物细胞, 经过激酶 (kinase) 的作用形成具有生物活性的磷酸酯, 进而与细胞内的各种生物分子结合, 表现出生物活性。为了改善核苷药代动力学性质和提高其生物活性, 各种核苷前药被设计和合成出来, 其中的一部分在临床有着非常优异的表现。本文中对几种常见的核苷前药的合成进行介绍 (Scheme1)。

**关键词:** 核苷类药物; 前药; 生物活性

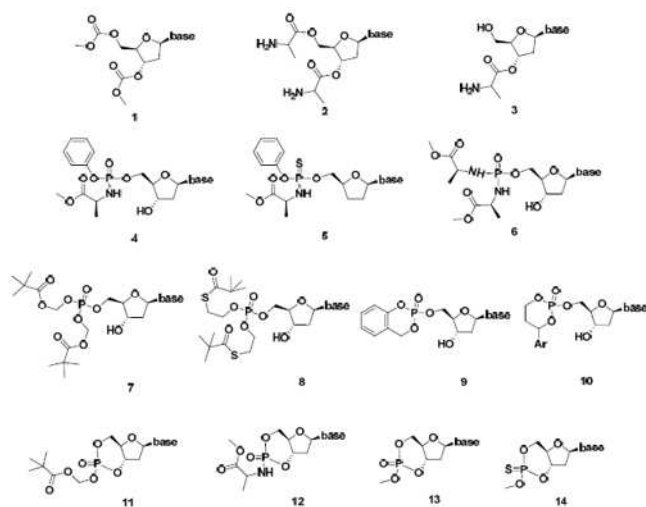
## Advances in the synthesis of several nucleoside prodrugs

Anjie Chen

Xi'an Siyuan University, Xi 'an, Shaanxi,710038

**Abstract:** Nucleoside drugs are an important class of drugs, which play a very important role in antiviral and anti-tumor therapy. The vast majority of nucleoside drugs need to enter biological cells and form bioactive phosphate esters through the action of kinase, and then combine with various biological molecules in cells to show biological activity. In order to improve the pharmacokinetic properties of nucleoside and enhance its biological activity, a variety of nucleoside prodrugs have been designed and synthesized, some of which have very excellent clinical performance. In this paper, the synthesis of several common nucleoside prodrugs (Scheme1) is introduced.

**Key words:** Nucleoside drugs; Prodrug; Biological activity

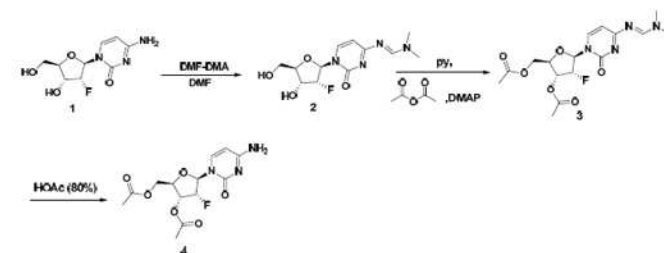


Scheme 1 几种常见的核苷前药

### 1 带有羧酸酯的前药的合成

此类前药主要是在核苷分子上引入亲脂性基团或者氨基酸片段, 以提高核苷药物的生物利用度。所引入的基团在一定生理条件下可以被清除得到核苷分子 (化合物 1-3)。这几种前药的合成比较简单, 一般在对核苷分子上进行适当的保护后再进行酯化反应, 最后进行脱保护, 即可得到需

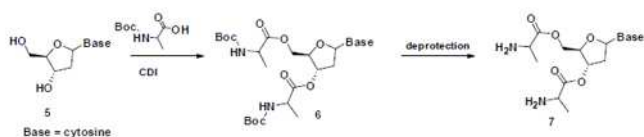
要的核苷前药 (Scheme 2)。化合物 4 的合成是采用酸酐在碱催化下酯化得到。化合物 1 首先用 DMF-DMA 保护氨基, 然后得到的粗品在无水吡啶中与醋酸酐在 DMAP 催化下反应 4 小时进行酯化, 最后用 80% 的醋酸脱保护可得到化合物 4。三步总收率 (50%)。



Scheme 2: 羧酸酯类核苷前药的合成

值得注意的是, 此类前药对碱的稳定性较差, 所以在选择保护基团时一般选择用酸能脱去的保护基团, 或者使用选择性酯化的条件, 一步得到所需要的前药 (scheme3)。在这个例子中, 胞嘧啶环上的氨基不需要进行保护就可以进行羟基的酯化。化合物 7 可以采用带保护的氨基酸与羟基反应得到, 反应中一般是在 DMAP, DCC 或者 CDI 参与下完

成的,最后在脱保护可得到化合物7。



Scheme 3: 具有氨基酸片段的核苷前药的合成

## 2 磷酸酯核苷前药

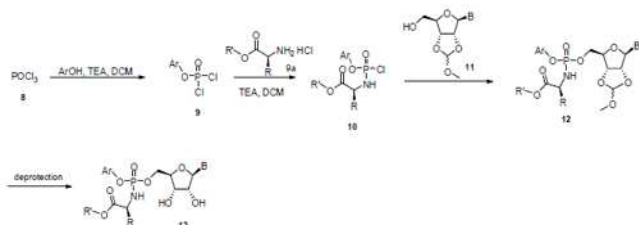
这一类核苷前药是在核苷的5'羟基上引入各种磷酸酯基团(Scheme 1, 4~14),这类分子在生物体内各种水解酶的作用下可以被水解成单磷酸核苷(NMP),然后进一步形成二磷酸核苷(NDP)并最终形成具有生物活性的三磷酸核苷(NTP)。目前这类核苷前药被广泛的用于抗病毒药物。

### 2.1 5'位磷酸酯核苷前药的合成

此类前药是在核苷5'位羟基引入一个取代的磷酸酯基团(scheme 1, 4~6)。

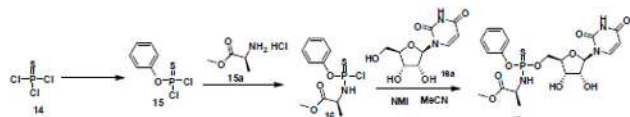
其合成的核心步骤是核苷的磷酸化和磷酸酯部分的修饰,可以根据底物的特征选择不用合成方法和条件。

以三氯氧磷为原料,可以一锅得到修饰好的磷酸酯10,该试剂可以用快速硅胶柱纯化。然后在碱性条件下用磷酸酯10和核苷反应,可以高产率的得到所需要的前药(scheme 4)。在这类反应中,碱的选择比较多样,常用的有叔丁基氯化镁, N-甲基咪唑,吡啶或者三乙胺。一般来说由于5'-羟基的活性最高,该反应有一定的位置选择性。所以在小量制备中,可以直接用不保护的核苷做原料,直接得到前药。尽管产率不高,但是可以快速平行制备多种核苷前药。但是在大量的制备中,以保护的核苷作为原料可以大幅度提高产率和简化分离纯化过程。



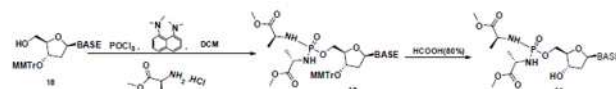
Scheme 4 磷酸酯核苷前药的合成

单磷酸酯的一个氧原子被硫原子取代后,磷酸酯的活性会大大降低,在这种情况下,磷酸酯16在NMI作用下基本不与仲羟基反应,即使采用不保护的核苷也可以高产率的得到前药(scheme 5)。在这个反应中,NMI一般会用作溶剂使用。



Scheme 5 硫代磷酸酯核苷前药的合成

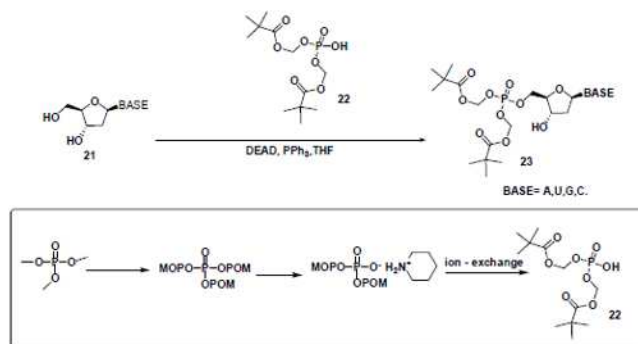
在合成双磷酸酯时,由于磷酸酯试剂的制备和纯化有困难,合成顺序会有所不同。一般先对羟基用三氯氧磷进行磷酸化,然后直接进行酰基化,可以较高产率的得到所需要的前药分子(scheme 6)。在这种条件下,质子海绵是一种非常优良的弱碱。



Scheme 6 双磷酸酯核苷前药的合成

### 2.2 含有-POM的磷酸酯核苷前药的合成

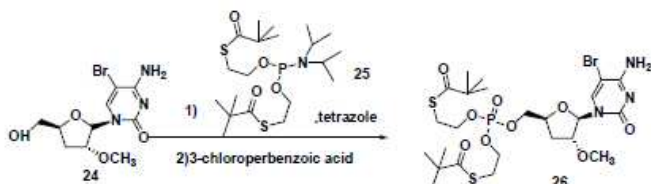
此类前药是在核苷5'位羟基引入含有POM的磷酸酯基团(scheme 1, 7)。与前面几种磷试剂(酰氯)不同,这里的POM片段是个单磷酸。合成方法是采用 Mitsunobu 反应,在 DEAD- PPh<sub>3</sub> 体系下进行的(scheme 7),其中含有-POM的磷试剂22的质量对此反应影响较大,它是以磷酸三甲酯为原料经过三步合成的,最后用阳离子交换树脂交换,洗脱下的水溶液冻干后获得-POM的磷试剂22,其中的一个不容易发现的杂质是磷酸。在<sup>1</sup>HNMR中不易发现。通过<sup>31</sup>PNMR表征可见在0 ppm有吸收峰。此反应中5'位羟基活性很高为主要产物。



Scheme 7 含 POM 磷酸酯前药的合成

### 2.3 含有-SATE的磷酸酯核苷前药的合成

磷酸酯化这一步是在无水 CH<sub>3</sub>CN-Tetrazole 体系中(scheme 8),用三价磷试剂25,在3-chloroper benzoic acid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70%)-40°C反应可得到26,此反应中三价的磷试剂25有较高的反应活性,若先被氧化再参与反应,将难以得到26。

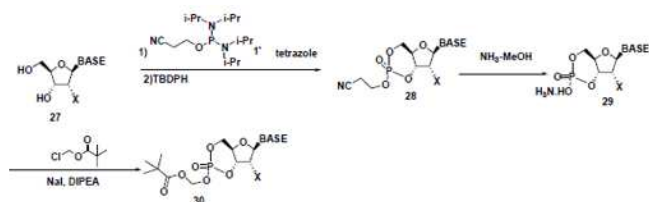


Scheme 8 含有-SATE的磷酸酯核苷前药

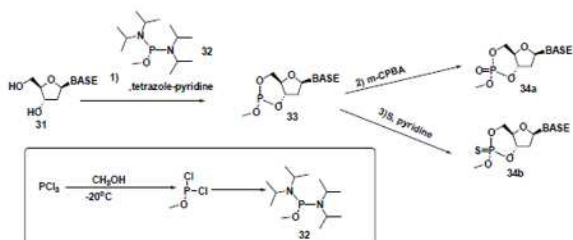
### 2.4 成环的核苷前药的合成

此类前药的合成有个共性:采用活性高的三价磷反应,

此反应阶段对无水无氧的要求较高。关键反应为两步：(1)成环；(2)氧化（先成环，后氧化）。当磷试剂与核苷3', 5' 位羟基成环时，我们一般选择活性高的连有两个N 的三价磷（scheme 8, 9, 1', 32）在非质子性的极性溶剂乙腈中，选择 Tetrazole 作碱，室温反应。反应需要一定的浓度（大于 0.2mmol/mL）较好，反应速度较快，收率较高。反应中主要的副产物是连上5' 羟基磷试剂未与3' 羟基成环。这种副产物在4' 位有较大位阻取代基时较明显。



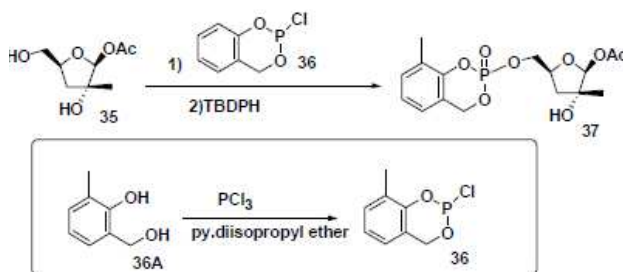
Scheme 8 成环的核苷前药 1



Scheme 9 成环的核苷前药 2

上面两种都是磷试剂与核苷3', 5' 成环，还有一种是磷试剂自身成环后，再与5' 对接。这种前药合成的关键步骤是在三价环状磷试剂的合成（scheme 10）。P-reagent 36 的合成：用新鲜蒸馏的  $PCl_3$ ，化合物 36A，氮气保护下， $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  溶于无水二异丙醚，缓慢滴加稀释的 Pyridine，在  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下反应，用  $^31\text{P}$  NMR，跟踪监测。

反应结束后，在氮气气氛中过滤除去盐，滤液减压浓缩至干备用。此反应要严格的无水无氧才能保证磷试剂的质量。



Scheme 10 成环的核苷前药 3

核苷类前药是核苷药物结构修饰的一个重要方向，用以改善核苷类药物口服生物利用度及药代动力学，靶向药物到特定病变部位，延长作用时间，降低毒副作用，提高抗病毒和抗肿瘤效价，扩大抗病毒谱等。设计和合成不同核苷前药，在新型核苷药物研发中至关重要，前景广泛。

#### 参考文献：

- [1] 姚其生, 张亮仁, Gresory T, Morin Bradley D, Smith T. 核苷化学合成 [J]. Tetzadron letters, 1996, 37 (3101-3104).
- [2] Yousang Hwang, and Philip A. Cole Org. Lett., 2004, 6, 1555-1556
- [3] Prakash, T. P. ; Prhavc, M. ; Eldrup, A. B. ; J. Med. Chem. 2005, 48, 1199-1210
- [4] Tomassini, J. E. ; Getty, K. ; Stahlhut, M. W. ; Shim, Agents Chemother. 2005, 49, 2050-2058.
- [5] ALNY-LAM PHARMACEUTICALS INC WO 2011/005860