

HIV 蛋白酶抑制剂—沙喹那韦

钱宗玲 (中国药科大学信息研究所, 南京 210009)

人们在与艾滋病斗争的十多年里, 一直未能找到疗效较为理想的药物。1995年12月第一个 HIV 蛋白酶抑制剂—沙喹那韦 (saquinavir) 被批准上市, 给人们带来了希望。

蛋白酶抑制剂是最新出现的一类抗 HIV 病毒的药物, 其攻击病毒的不同部位, 代表着艾滋病治疗的一个新时期。沙喹那韦是第一个被 FDA 批准上市的 HIV 蛋白酶抑制剂, 是一种作用极为有力

并具有选择性的 HIV 蛋白酶抑制剂,在急性感染的淋巴样干细胞中已显示出抗 HIV-1、HIV-2 及对齐多夫定(zidovudine)产生耐药性的 HIV-1 的强大抗病毒活性,对慢性感染细胞也具有抗病毒活性。该药在 HIV-1 复制循环的晚期起作用,体外研究结果显示,长期使用能完全治愈 HIV 的感染细胞^[1]。但临床中发现在用药 6 个月的病人中出现了极少的对该药敏感性降低的 HIV 变种,为了避免产生耐药性,减少毒副作用,现临床常使用二药或三药联用来提高疗效。如沙喹那韦与扎西他宾(zalcitabine)联用,通过 1000 例临床试验显示,可使 HIV 感染病人的死亡数减少 2/3 以上,比单独使用扎西他宾可延迟与艾滋病相关疾病的进程 50% 以上^[2]。此外,沙喹那韦与齐多夫定与拉米夫定三药联用也具有协同作用,并显示出很高的治疗指数,使病毒在血液中减少了 99%^[3]。罗氏公司还报道,沙喹那韦并不会诱发其它蛋白酶抑制剂的耐药性,服用一年的病人,一年之后 85~90% 的病人仍对其它蛋白酶抑制剂(如 ritonavir 和 indinavir)敏感^[4]。

沙喹那韦自 1989 年合成后,于 1995 年 12 月 7 日经 FDA 批准上市,仅 6 年就进入市场, FDA 对该药采用了加速审批的程序,从申报使用到批准只用了 97 天^[5]。今年初,又在巴西、瑞士、加拿大获批。目前法国、德国、英国等十来个国家也正在进行临床试验。并且,沙喹那韦已陆续在中国、法国等十多个国家申请了专利。

沙喹那韦的定价为 15.89 美元/天或 5800 美元/年^[6],可想而知,随着该药疗效的进一步确定,其销售量将不断扩大,发展前景可观。

现今已有多种新的路线来大规模合成沙喹那韦,以下介绍一种最新的方法。

将氨基保护的 L-苯丙氨酸(I)与丙二酸单乙酯(II)的镁盐缩合,生成酮酯(III),进而经 NaBH₄ 对映选择还原生成羟基酯(IV),在对甲苯磺酸催化下,将(IV)与 2,2-二甲氧基丙烷(V)缩合生成噁唑烷(VI),在乙醇/水中用 NaOH 水解(VI)得到对

应的酸(VII)。再用草酰氯、巯基吡啶-N-氧化物(MPO)和溴三氯甲烷对(VII)进行处理,生成溴甲基噁唑烷(VIII)。不经分离,直接用乙酸处理,可得到氨基保护的 3(S)-氨基-2-溴-4-苯基-2(S)-丁醇(IX)。(IX)与 KOH 在甲醇中反应生成环氧化物(X),其与(3S,4aS,8aS)-N-叔丁基+氢异噻唑-3-甲酰胺(XI)缩合生成氨基保护的缩合产品(XII)。在 Pd/C 催化氢化下,对(XII)进行去保护,得到氨基衍生物(XIII)。用常规方法,与 N-苄氧羰基-天冬酰胺(XIV)缩合生成氨基保护的肽(XV)。(XV)经催化氢化去保护生成化合物(XVI),在二环己基碳二亚胺和羟基苯并三唑催化下,与噻唑-2-羧酸(XVII)缩合得最终产物。^[1]

从多年治疗艾滋病的实践来看,过去几种治疗 HIV 的主要药物,虽然能对艾滋病病症起一定的抑制作用,延长病人的生命,但不能治愈艾滋病,且有相当严重的毒副作用,病人需长期用药或终身用药,并已出现了耐毒株。HIV 蛋白酶抑制剂的上市给艾滋病治疗带来了曙光,继 95 年 12 月第一个 HIV 蛋白酶抑制剂上市后,不久又陆续上市了两个 HIV 蛋白酶抑制剂,还有一些正在进行临床实验。人们正在积极开发、研究新的 HIV 蛋白酶抑制剂,为治愈艾滋病而努力。

参 考 文 献

- 1 Saquinavir Mesylate, Drugs Fut, 1995, 20 (3): 321
- 2 Roche's Invirase Cuts deaths by 66%, Scrip, 1996, (2127/28): 24
- 3 New data on protease inhibitors from Vancouver, Scrip, 1996, (2148): 17
- 4 1st Protease inhibitor combination, Scrip, 1996, (2110): 24
- 5 FDA approves Invirase in record time, Scrip, 1995, (2086): 21
- 6 Will Crixivan us approval spark price war, Scrip, 1996(2113): 23

收稿日期: 1996—11—28