

手性药物的研究进展及开发应用

吴伟群, 何春, 齐雪飞(浙江普洛医药科技有限公司, 浙江 东阳 322118)

摘要: 手性药物是目前药学领域研究的热点之一。本文介绍了几种手性药物的制备方法, 讨论了手性药物国内外的开发与应用前景, 并对我国的手性药物发展提出了自己的看法。

关键词: 手性药物; 制备; 开发; 应用

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2009)06-0452-04

The Development of Research and Application of Chiral Drugs

WU Weiqun, HE Chun, QI Xuefei (Zhejiang Apelo Medical Technology Co., Ltd., Dongyang 322118, China)

ABSTRACT: This paper describes several preparation methods of chiral drugs, and their exploring and application prospect in the world. And then the writer raises personal opinion on the progress of chiral drugs in China.

KEY WORDS: chiral drugs; preparation; exploring; application

随着人们对手性药物认识的不断深入和不对称合成技术、拆分技术的迅猛发展, 手性药物的市场逐年扩大, 世界医药领域正兴起一股开发手性药物的热潮。各国政府和各大医药公司、科研机构纷纷投入巨资, 在手性药物制剂、手性原材料和手性中间体等领域进行研究开发, 抢占世界手性药物市场, 并在抗病毒药物、心血管药物、基因工程药物、抗肿瘤药物等方面的研究取得了丰硕成果。现就手性药物的制备方法及开发应用作一综述。

1 手性药物

手性药物(chiral drug)是指分子立体结构和它的镜像彼此不能够重合的一类药物, 将互为镜像关系而又不能重合的一对药物结构称为对映体(enantiomer)。对映体各有不同的旋光方向: 左旋、右旋、外消旋, 分别用(-)、(+)、(±)符号表示。药物分子的手性标记通常采用 R/S 标记法, 对于氨基酸、肽类、糖类、环多元醇及其衍生物的立体命名, 也用 D、L 或俗名表示^[1]。

手性药物各对映体物理化学性质相似(仅旋光性不同), 但它们的药效学、药动学和毒理学可能存在很大的差异^[2]。例如(S)-构型多巴(Dopa)为治疗帕金森综合症的首选药物, 而(R)-构型能造成粒状白细胞减少症, 使用极度危险; (S)-构型普萘洛尔(Propranolol)(商品名: 心得安)是 β -受体阻断药, 用于治疗心脏病, 而(R)-构型普萘洛尔具有抑制性欲作用, 是一种男性避孕药; (S)-构型布洛芬(Ibuprofen)

是高效的非甾体解热镇痛药, 而(R)-构型布洛芬基本没有药理活性^[3]。

2 手性药物的制备

一般情况下有以下几种方法获得手性化合物: 从天然物中提取、生物合成、外消旋体拆分、不对称合成等方法。目前研究最多、应用最广的是不对称合成法。

2.1 从天然物中提取

在某些生物体中含有具备生理活性的天然产物, 可用适当的方法提取而得到手性化合物, 某些手性药物是从动植物中提取的氨基酸、萜类化合物和生物碱。如具有极强抗癌活性的紫杉醇(Taxol)最初是从紫杉树树皮中发现和提取的, 现已实现了不对称合成^[4]。

2.2 生物合成法

生物合成是利用微生物或酶直接转化, 如利用氧化还原酶、合成酶、裂解酶等直接从前体化合物不对称合成各种结构复杂的手性醇、酮、醛、胺、酸、酯、酰胺等衍生物, 以及各种含硫、磷、氮及金属的手性化合物和药物, 其优点在于反应条件温和、选择性强、不良反应少、产率高、产品光学纯度高、无污染^[5]。

如 Yamada 等和 Snamprogetti 等在微生物中发现了能催化产生 N-氨甲酰基-D-氨基酸的海因酶(Hydantoinase)^[6]。海因酶用于工业生产 D-苯甘氨酸和 D-对羟基苯甘氨酸(eql)。D-苯甘氨酸和 D-对羟

基苯甘氨酸是生产重要的临床用药半合成内酰胺抗生素(氨基青霉素、羟氨基青霉素、氨基头孢霉素、羟氨基头孢霉素)的重要侧链,目前国际上每年的总产量接近 5 000 t。

2.3 外消旋体拆分法

拆分外消旋体在手性药物的获取方法中是最常用的方法。外消旋体可以外消旋固体溶液、外消旋化合物、外消旋混合物的形式存在,根据外消旋体的存在形式可选择用直接重结晶法、差向异构体重结晶、动力学拆分法来拆分外消旋体。应用实例^[7]如工业上合成拆分 α -甲基-L-多巴(α -methyl-Dopa)使用直接重结晶法;在 D-苯甘氨酸(D-phenylglycine)的工业生产中使用右旋樟脑磺酸[(+)-camphorsulphonic acid]作拆分试剂,年产量已达到 1 000 t,使用的是非对映异构体重结晶法。

近几年来,随着主客体化学的深入研究而发展起来的包结拆分(inclusion resolution)由于其拆分效率高、操作简便及适用条件广泛等优点而受到重视。甾体类化合物是最优良的包结主体之一,因为其化学结构中富含多种功能基且刚性很强,其中胆汁类衍生物广泛地应用于手性醇、酮及手性亚砷类化合物的拆分^[8]。Hisakazu 等^[7]利用一种酒石酸衍生物[(R,R)-(-)-trans-4,5-bis(hydroxydiphenylmethyl)-1,4-dioxaspiro](4,4)nonane 作为包结主体拆分了外消旋的甲基取代环丙烯等系列化合物,经蒸馏后,得到光学纯度为 28%~75%的包结络合物。

2.4 不对称合成法

不对称合成是获得手性药物最直接的方法。不对称合成包括从手性分子出发来合成目标手性产物或在手性底物的作用下将潜在手性化合物转变为含一个或多个手性中心的化合物,手性底物可以作为试剂、催化剂及助剂在不对称合成中使用。因而,手性合成可分为:手性源合成、手性助剂法、手性试剂法及不对称催化合成法。前 3 类方法都要使用计量的手性物质,虽然在某些情况下可回收利用,但试剂价格昂贵,不适合大规模生产,尤其是不宜用于生产价格中等的大众化手性药物。

近年来发展的不对称催化技术聚焦于使用催化量的手性试剂来合成单一手性物质。它不需要从自然界来取得天然手性化合物,只需少量手性催化剂即可将大量潜在手性底物转化为手性产物,具有手性增值、高对映选择性、经济、易于实现工业化的优点,是最有希望和前途的合成手性药物的方法。

2001 年,诺贝尔化学奖授予了 3 位手性催化技术开拓者 Sharpless、Noyori 和 Knowles,以表彰他们在不对称催化研究领域做出的杰出贡献^[9]。

目前,不对称催化研究领域工作最活跃,已进行研究不对称催化氢化、不对称氧化、不对称开环反应、不对称催化环丙烷化、不对称羰基化、不对称氢转移等多种不对称催化反应,并开始应用到工业生产手性药物或其重要的手性中间体。如不对称催化氢化反应已成功应用于工业中 L-多巴(L-Dopa)、 β -氨基酸衍生物^[10]、(L)-薄荷醇(Menthol)^[11]的新工艺合成中。加拿大多伦多化学系 Mark Lautens 教授和访问学者杨定乔等^[12-13]在含有氧原子和氮原子的化合物的开环反应中做了大量研究工作,有望这一不对称催化反应能为药学发展作出更大贡献。目前为止,已有 14 种以上的不对称催化反应依据不同的反应环境应用不同的催化试剂,在药物合成工业中日趋发展成熟。

3 手性药物开发与应用前景

3.1 国外手性药物发展状况

自从 1992 年美国 FDA 开始要求手性药物以来,手性药物在研发的新药中所占比例逐年增加。据统计,目前世界上正在开发的 1 200 种药物中,有 820 种属于手性药物,其中 612 种以单一对映体在开发,占 51%,204 种以消旋体在开发,占 17%,可见正在开发中的药物有三分之二是手性的^[14]。手性和手性技术已成为目前的重大课题和关注的热点,手性药物已成为国际新药研究与开发的新方向之一。因此,在西方发达国家,无论是学术界还是工业部门均投入大量的人力和物力,从事手性科学和技术,以及手性药物和农药的基础研究和开发。尤其是美国、日本、德国、英国等发达国家,手性科学基础研究有深厚的积累和重大发展。除了学术研究机构外,许多著名的制药公司投入巨资开发手性技术和产品,还出现了许多专业手性技术公司,提供手性中间体、手性技术服务,掀起了手性技术的研发热潮。据了解,巴斯夫、陶氏化学、罗地亚等国际知名企业均成立了各自的手性中间体开发机构。如美国陶氏化学与澳大利亚 Alchemia 公司合作,专门从事手性碳水化合物类药品与营养品“寡聚糖”的开发;罗地亚与 Aldrich 公司合作,共同投资 300 万美元生产手性医药中间体;Cambrex 公司与 Synthon 公司也在着手开发系列手性中间体。此外还有 DSM 精细化学公司、Merck、Bayer、

Kaneka、Chiros、Zeeland Chemicals 等纷纷进入手性研究领域^[14]。

据市场统计,从 1995 年至 1999 年 5 年间,全球单一对映体药物的销售额翻了一番,从占世界药品市场份额的 1/5 增至 1/3。2001 年单一对映体药物市场为 1 393 亿美元,2002 年为 1 520 亿美元,分别占世界药品市场的 36%和 39%。2002 年全球畅销的 500 种药物中手性药物已占 289 种,达 59%,居前位的分别是 Pfizer 的阿伐他汀钙、Merck 的辛伐他汀和 BMS 的普伐他汀。而随着手性技术的日臻成熟,世界手性药物以前所未有的惊人速度迅猛发展,手性药物占总药物的比例将从 61%增加至 80%左右,预计 2010 年单一对映体的市场将达到 2 500 亿美元^[15]。

3.2 国内手性药物发展状况

我国在手性药物合成方面起步较晚,与发达国家还存在不小的差距,尤其在不对称合成和手性技术方面总体水平较低。但最近几年中,我国的科研人员、研究机构和政府部门已经关注到手性科学及手性技术和手性药物的研究,特别是其中有关的基础研究的重要性,并在一定的科研计划中给予支持。我国在“十五”期间投入了 200 亿元进行手性关键技术的研发,在该领域取得了重要的科研成果。中国科学院成都有机化学公司“手性药物国家工程研究中心”经国家发展和改革委员会批准于 2004 年成立,这是国内最早开展手性技术研究的机构之一。据了解,该中心聚集了从美国、德国、日本和爱尔兰归国的博士及留学人员,组成了近百人的技术创新团队。该中心首次将手性技术推向了市场,将包结拆分技术应用于手性药物的生产。中科院上海有机所还与日本大赛璐(中国)投资有限公司联合成立了“SICC-DAICEL”手性分析技术合作研究中心。2004 年我国拥有自主知识产权的低毒、有效控制高血压药物“苯磺酸左旋氨氯地平”采用手性拆分方法研制成功,目前已成功进入国内抗高血压药物的高端市场^[16]。以上这些为我国手性药物技术的发展增添了浓墨重彩的一笔。

我国制药企业亦越来越重视手性药物的研发,横店家园化工、浙江康恩贝和哈药集团等企业纷纷与科研机构合作成立手性药物工程技术研究中心,并作为后续发展的一个重要项目。从目前来看,江苏、浙江的一些制药企业做得相当不错,已通过掌握特定的拆分技术而使其拳头产品“升级换代”,

由此带来了可观的经济效益。横店集团家园化工有限公司 2004 年投资 4 500 万元建立家园手性药物工程研究中心,自行研发或与科研单位合作开发的拟产业化成果项目有 L-色氨酸、L-蛋氨酸、L(-)-樟脑磺酸、S(+)-邻氯苯甘氨酸、S(+)-苯甘氨酸、S(+)-邻氯溴代苯乙酸等手性药物和手性医药中间体;值得一提的是家园公司对左旋对羟基苯甘氨酸邓甲盐(羟邓盐)的工艺合成技术进行了深入研究,并开发出新型高效化学拆分剂和达到国际先进水平的生物酶法拆分技术,产品成功打入国际市场,不仅成为我国最大的羟邓盐生产基地,还打破了西方发达国家对该生产技术的垄断,2005 年羟邓盐销售收入约 2 亿元,销售量约 3 000 t。2007 年正式投产年产 6 000 t 的羟邓盐基因工程生物酶法生产线^[17]。

另外,江苏正大天晴制药公司研发的新型单一异构体药物异甘草酸镁,进一步完善了我国手性药物的制备技术;江苏恒瑞医药研发了左亚叶酸钙以代替原有消旋体亚叶酸钙,用于增强 5-Fu 的抗肿瘤活性;华邦制药开发的左西替利嗪是占抗过敏药物最大市场份额的西替利嗪的左旋体,具有更好的疗效和安全性;现代制药是目前国内唯一一家掌握了硫辛酸手性拆分技术的厂家^[16]。

3.3 结语

目前,国际上手性和手性药物的研究正处于方兴未艾的阶段,过去 30 多年中手性科学取得的巨大进展更将推动这一研究领域的蓬勃发展,从而也为我国在推动手性科学的发展、实现手性药物的工业化等手性技术的突破方面提供了难得的机遇。为加强我国手性和手性药物的研究,提升我国手性药物及手性技术的开发和生产能力,直接面对国际竞争,笔者建议应从以下几个方面来着手:①发现和发展新型、高效的具有广泛通用性的不对称反应,并能将反应成功地应用于手性药物或其前体中间体和手性分子的合成;②建立和发展手性药物的药理学和毒理学研究的方法,研究和揭示手性(药物)分子与生命体或生物大分子的相互识别作用的规律是发现和发展手性药物的重要研究内容,如进行不同对映体异构体分子与生物靶如蛋白质或酶、核酸、细胞表面受体的作用立体选择性,不同对映体分子的药效和毒性的差别及机制,以及立体选择性药物代谢动力学等;③加强学科交叉,促进手性与手性药物研究的发展。化学家的手性药物合成与生物学家的药效和作用机制研究之结(下转第 507 页)

(上接第454页)合能为实现新型手性药物研发的跨越式发展提供新思路和新契机。

REFERENCES

- [1] GUAN J L, GAO Y, GAO H C. Chiral drugs[J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2001, 21(7): 443-444.
- [2] HUANG L, DAI L X. The Chemistry and Biology of Chiral Drug(手性药物的化学与生物学)[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002: 2-4.
- [3] CHEN Y Y, LIU T S, LIU R F, et al. Chirotechnology and advances for chiral drugs[J]. J Guangzhou Univ (Nat Sci)(广州大学学报 自然科学版), 2002, 1(1): 39-43.
- [4] AGGARWAL V K, VASSE J L. Asymmetric sulfur ylide mediated aziridination: application in the synthesis of the side chain of taxol[J]. Org Lett, 2003, 5(21): 3987-3990.
- [5] HE Y B, TAO M Q. Biosynthesis and biotransformation of chiral drugs[J]. J Anhui Agri Sci(安徽农业科学), 2007, 35(33): 10585-10586, 10588.
- [6] YANG L, SUN W R. The recent progress in the study of hydantoinase[J]. Pro in Bio(生物工程进展), 2001, 21(3): 13-16.
- [7] REN G B, ZHAN Y Z, GUO S L. Technical progress of chiral resolution[J]. Henan Chem Ind(河南化工), 2002, (1): 1-3.
- [8] FENG H Z, MENG Z L, WANG R B. Separation methods and advances for chiral drugs[J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2003, 19(1): 153-155.
- [9] SERVICE R F. Nobel prize in chemistry. Chemists hear one hand clapping[J]. Science, 2001, 294(5542): 503-505.
- [10] FUSTERO S, SANCHEZ R M, SANZ C J F, et al. Asymmetric synthesis of fluorinated cyclic beta-amino acid derivatives through cross metathesis[J]. Org Lett, 2006, 8(20): 4633-4636.
- [11] OHSHIMA T, TADAOA H, HORI K, et al. Highly Enantio- and s-trans C=C bond selective catalytic hydrogenation of cyclic enones: alternative synthesis of (-)-menthol [J]. Chemistry, 2008, 14(7): 2060-2066.
- [12] LAUTENS M, FAGNOU K, YANG D Q. Rhodium-catalyzed asymmetric ring opening reaction of oxabicyclic alkenes: application of halide effects in the development of a general process[J]. Am Chem Soc, 2003, 125(48): 14884-14892.
- [13] YANG D Q, ZENG H P. Regio- and diastereoselectivity of Rhodium-catalyzed ring opening reaction of oxabenzonorbornadienes with heteroatom nucleophiles[J]. Chin Chem Lett(中国化学快报: 英文版), 2003, 14(7): 697-699.
- [14] WANG D, LI Y, HE L. The development and application of chiral drugs [J]. Mod Med Health(现代医药卫生), 2007, 23(6): 837-838.
- [15] ZHANG X, SHU Y M. The development of research of chiral drugs[J]. Chin Pharm Inf(中国制药信息), 2007, 23(12): 7-9.
- [16] The research progress and domestic market of chiral drugs[J]. Pharm Mat Inf(制药原料及中间体信息), 2005, (12): 27-28.
- [17] The production technology of D-p-Hydroxyphenylglycine methyl potassium salt was successfully developed in Zhejiang[J]. Chem Tech Mark(化工科技市场), 2002, 25(8): 50.

收稿日期: 2008-06-17