文章编号:1005 - 0108(2026)04 - 0318 - 06 **DOI**:10.14142/j.cnki.cn21 - 1313/r.20240049

伊普可泮合成路线图解

陈立阔(CHEN Likuo),唐志玮(TANG Zhiwei),苏霜霜(SU Shuangshuang),
吴雪松(WU Xuesong),王宏博(WANG Hongbo)*
(中国医药工业研究总院有限公司 上海医药工业研究院有限公司,上海 201203)

中图分类号:R914 **文献标志码**:A

伊普可泮(iptacopan,LNP023,**1**,图 1),化学名称为 4-{(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-1-[(5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-4-基)甲基]哌啶-2-基}苯甲酸;分子式:$C_{25}H_{30}N_2O_4$;相对分子质量:422.52;CAS 登记号:1644670-37-0 。伊普可泮由瑞士诺华制药公司(Novartis AG)研发,是补体因子 B 高效抑制剂,其胶囊剂于 2023 年 12 月 5 日经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,用于成人阵发性睡眠性血红蛋白尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH)的治疗。伊普可泮作用于补体系统替代途径,通过抑制补体因子 B 阻断级联放大过程,可治疗免疫球蛋白 A 肾病、C3 肾小球病以及 PNH 等补体相关肾病[1-2]。该药物靶向替代途径的上游,不会影响补体经典途径和凝集素途径的生理功能,能够弥补 C5 单克隆抗体治疗的不足,也为患者提供了口服单药治疗的新选择[2-4]。诺华制药公司的Ⅲ期临床研究[5]结果显示,口服伊普可泮可缓解血管外溶血,稳定控制血管内溶血,大多数患者的血红蛋白水平得到具有临床意义的增加,且用药整体安全性和耐受性表现良好[6]。

伊普可泮可通过 4-[(2*S*,4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯(**3**)和 4-甲酰基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸叔丁酯(**4**)两个关键中间体拼合而成[1,7]。中间体 **3** 和 **4** 可在铱催化剂作用下,发生还原胺化反应得到 4-[((2*S*,4*S*)-{4-乙氧基-2-[4-(甲氧羰基)苯基]}哌啶-1-基)甲基]-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-甲酸叔丁酯(**2**);或在三乙酰氧基硼氢化钠作用下生成中间体 **2**。中间体 **2** 在氢氧化锂碱性条件下脱除 Boc 保护基并发生水解反应得到目标化合物伊普可泮(**1**)[1,8]。合成路线见图 1。

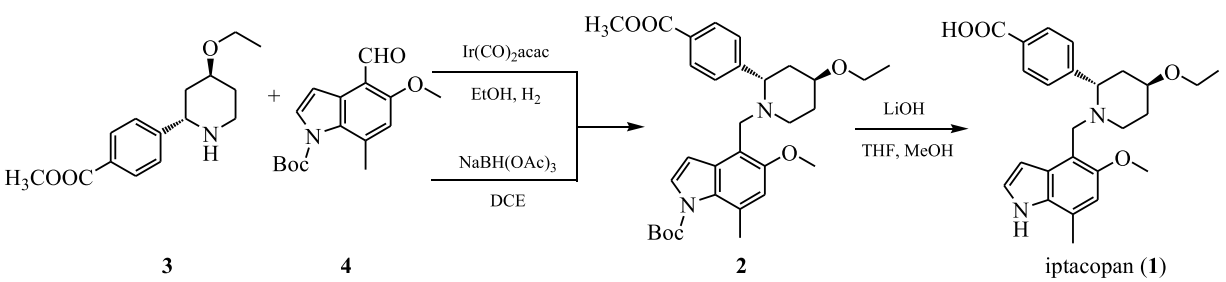

Figure 1 The retrosynthetic analysis of iptacopan

本文作者根据起始原料的不同,对关键中间体 **3** 和 **4** 的合成进行系统综述,并对各条合成路线简要评价,以期为后续的工艺优化提供参考。合成路线分别见图 2 和图 3。

1 关键中间体 3 的合成

路线 A[1,7]:以 4-甲氧基吡啶(**5**)、氯甲酸苄酯(**6**)、4-溴苯腈(**7**)为起始原料,在异丙基氯化

收稿日期:2024 - 03 - 21
作者简介:陈立阔(1996 -),男(汉族),山东淄博人,硕士研究生; * 通信作者:王宏博(1979 -),男(汉族),山东烟台人,研究员,主要从事制药工艺研究,Tel:(021)20572132。

镁-氯化锂复合物作用下,发生偶联反应得到 2-(4-氰基苯基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸苄酯(**8**),**8** 经锌粉/醋酸还原得到 2-(4-氰基苯基)-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(**9**),**9** 经硼氢化锂还原得到 2-(4-氰基苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(**10**),**10** 在咪唑作用下经叔丁基二苯基氯硅烷(TBDPSCl)保护,使用硅胶柱色谱分离纯化得到顺-2-(4-氰基苯基)-4-[(叔丁基二苯基硅基)氧基]哌啶-1-羧酸苄酯(**11**)和反-2-(4-氰基苯基)-4-[(叔丁基二苯基硅基)氧基]哌啶-1-羧酸苄酯(**12**),**12** 经四丁基氟化铵(TBAF)脱除 TBDPS 保护基得到反-2-(4-氰基苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(**13**),**13** 经过手性柱色谱分离纯化得到(2*R*,4*R*)-2-(4-氰基苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(**14**)和(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯(**15**),**15** 与碘乙烷在氢化钠作用下发生乙基化反应得到(2*S*,4*S*)-2-(4-氰基苯基)-4-乙氧基哌啶-1-羧酸苄酯(**16**),**16** 在氢氧化钡六水合物碱性条件下发生水解反应得到 4-[(2*S*,4*S*)-1-(苄氧羰基)-4-乙氧基哌啶-2-基]苯甲酸(**17**),**17** 经氯化亚砜氯代后与甲醇发生酯化反应得到(2*S*,4*S*)-4-乙氧基-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**18**),**18** 经钯炭催化脱除 Cbz 保护基得到关键中间体 **3**。该合成路线共 10 步反应,为药物发现早期阶段的合成工艺。由于中间体 **10** 存在两个手性中心,使得在制备中间体 **15** 的过程中需要进行两次手性拆分,导致总收率较低,制备成本较高。

路线 B[8]:以 4-甲氧基吡啶(**5**)和氯甲酸苄酯(**6**)为起始原料,在硼氢化钠作用下,于 -70 ℃反应得到 4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸苄酯(**19**),**19** 与 4-甲氧羰基苯硼酸在手性助剂(*S*)-XylBINAP 和催化剂 Rh(Acac)$(C_2H_4)_2$ 的作用下发生偶联反应得到(*S*)-2-[4-(甲氧羰基)苯基]-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(**20**),**20** 在酮还原酶(KRED-P3-G09)和辅酶($NADP^+$)作用下,酮羰基发生不对称还原得到(2*S*,4*S*)-4-羟基-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**21**),**21** 在咪唑作用下经叔丁基二甲基氯硅烷(TBSCl)保护得到(2*S*,4*S*)-4-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**22**),**22** 在三乙基硅烷、三乙基硅基三氟甲磺酸酯(TESOTf)和三聚乙醛作用下脱除 TBS 保护基,同时将羟基乙基化得到中间体 **18**,**18** 经钯炭催化脱除 Cbz 保护基得到关键中间体 **3**。该合成路线共 6 步反应,为原研合成工艺,总收率为 32.9%。该路线与路线 A 相比,反应步骤明显缩短,且无需使用手性拆分操作,极大提高了中间体的利用率。中间体 **18** 的制备区别于常规的乙基化反应,该路线先用 TBSCl 对中间体 **21** 的羟基进行保护得到中间体 **22**,随后脱除 TBS 保护基,并同步完成乙基化反应制得中间体 **18**。但此路线存在反应条件严苛,催化剂成本较高的问题。例如制备中间体 **19** 需在 -70 ℃低温环境下进行,制备中间体 **20** 时使用了价格昂贵的铑催化剂。在后续工艺优化中可尝试调整反应温度,同时筛选低成本催化剂。

路线 C[8]:以 4-碘苯甲酸甲酯(**23**)、4-甲氧基吡啶(**5**)、氯甲酸苄酯(**6**)为起始原料,在异丙基氯化镁和双(2-二甲氨基乙基)醚的作用下发生偶联反应得到 2-[4-(甲氧羰基)苯基]-4-氧代-3,4-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸苄酯(**24**),**24** 经锌粉/醋酸还原得到 2-[4-(甲氧羰基)苯基]-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(**25**),**25** 在酮还原酶(KRED-EW124)、辅酶($NADP^+$)和葡萄糖脱氢酶(GDH)作用下,酮羰基发生不对称还原得到(4*S*)-4-羟基-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**26**),**26** 在咪唑作用下经 TBSCl 保护得到(4*S*)-4-[(叔丁基二甲基硅基)氧基]-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**27**),**27** 在三乙基硅烷、TESOTf 和三聚乙醛作用下脱除 TBS 保护基,同时完成羟基乙基化反应得到(4*S*)-4-乙氧基-2-[4-(甲氧羰基)苯基]哌啶-1-羧酸苄酯(**28**),**28** 经钯炭催化脱除 Cbz 保护基得到 4-[(4*S*)-4-乙氧基哌啶-2-基]苯甲酸甲酯(**29**),**29** 经手性拆分得到关键中间体 **3**。该合成路线共 7 步反应,总收率为 10%,明显低于路线 B。中间体 **24** 的制备是整条路线的关键步骤。路线 B 先将原料 **5**、**6** 缩合后再发生偶联反应,直接构建出手性中心,而该路线则将原料 **5**、**6**、**23** 一锅偶联,虽缩短了反应步数,但该偶联会生成一对对映异构体,后续由中间体 **29** 制备中间体 **3** 时仍需手性拆分,增加了生产成本。第一步偶联反应的选择性难以提升,该工艺工业化应用存在较大难度。

2　关键中间体 4 的合成

路线 D[7]:以 5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚(**30**)为起始物料,在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作用下与二碳酸二叔丁酯反应得到5-甲氧基-7-甲基-

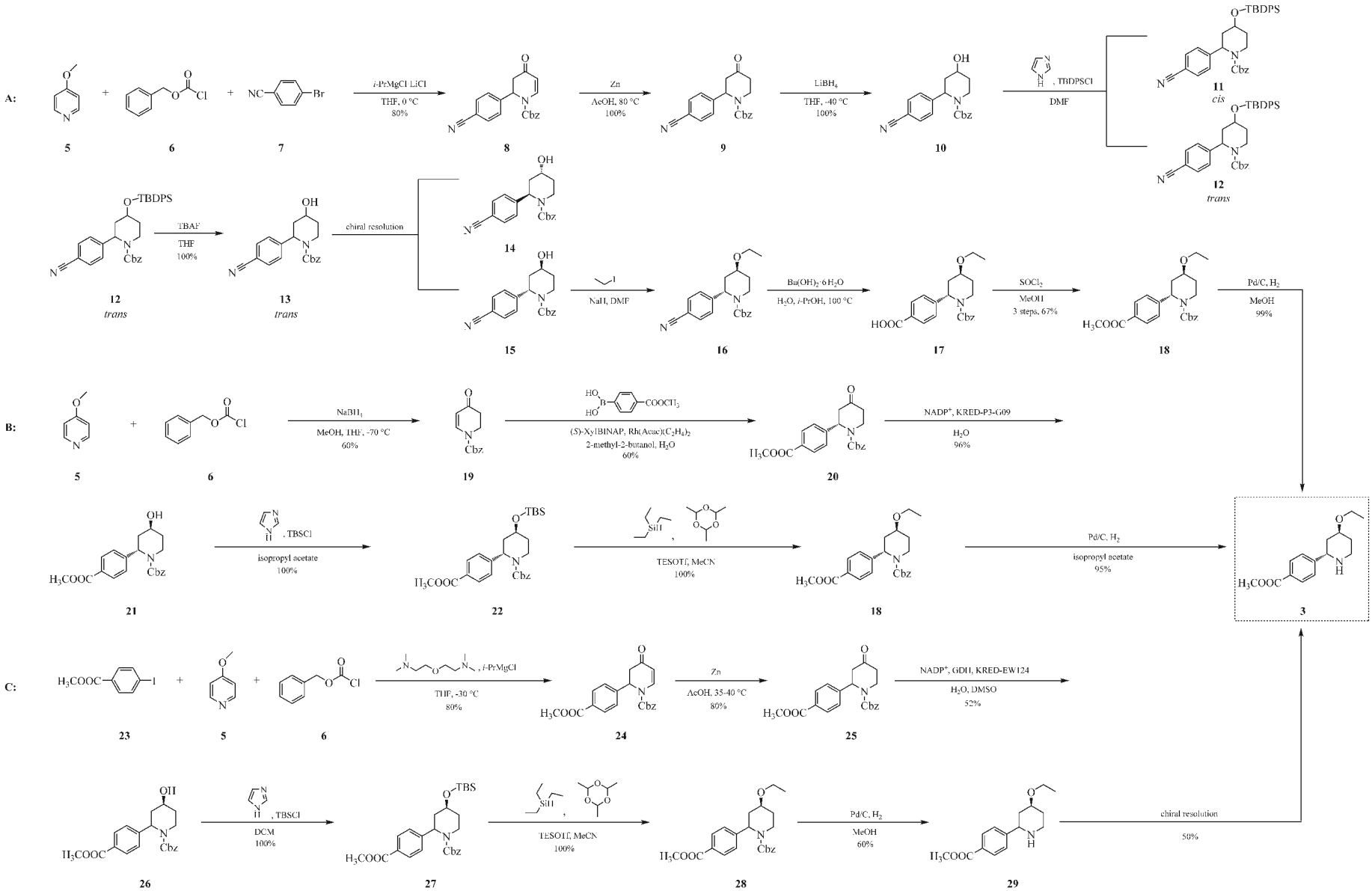

Figure 2 Graphical synthetic routes to intermediate 3

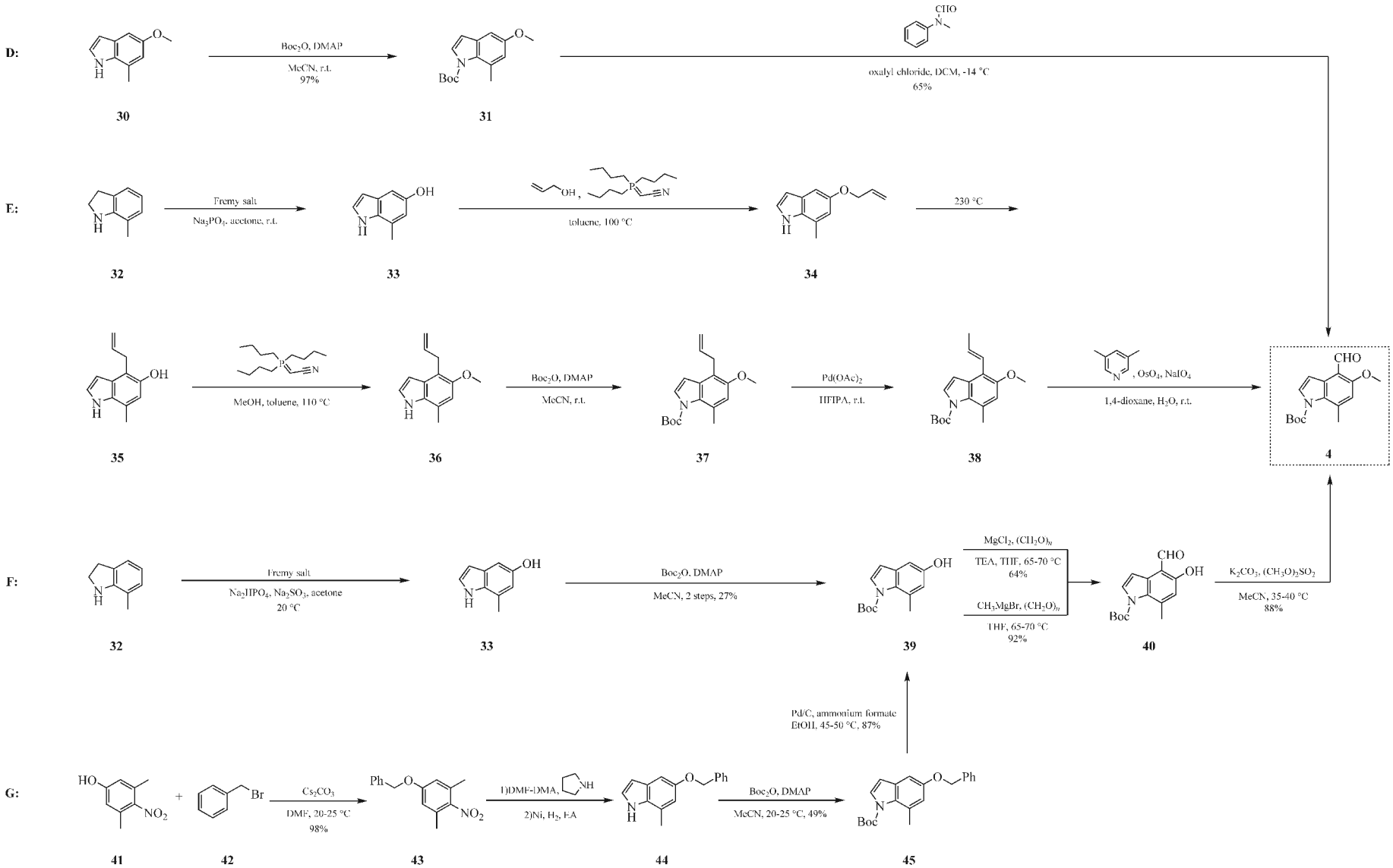

Figure 3 Graphical synthetic routes to intermediate 4

1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**31**),**31** 与 *N*-甲基甲酰苯胺在草酰氯作用下发生甲酰化反应得到关键中间体 **4**。该路线为药物研发早期所用工艺,仅包含两步反应,总收率为 63.05%。但起始原料 **30** 价格较高,且甲酰化反应所用草酰氯腐蚀性较强,产物还需使用柱色谱分离纯化,最终导致中间体 **4** 制备成本较高。

路线 E[9]:以 7-甲基二氢吲哚(**32**)为起始原料,在亚硝基二磺酸钾(Fremy 盐)作用下,于磷酸钠缓冲溶液与丙酮混合体系中发生芳环羟基化及脱氢芳构化反应,得到 5-羟基-7-甲基-1*H*-吲哚(**33**),**33** 与烯丙醇在 2-(三丁基亚正膦基)乙腈作用下反应得到 5-(烯丙氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚(**34**),**34** 在 230 ℃条件下侧链发生迁移得到 4-烯丙基-5-羟基-7-甲基-1*H*-吲哚(**35**),**35** 与甲醇在 2-(三丁基亚正膦基)乙腈作用下发生甲基化反应得到 4-烯丙基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚(**36**),**36** 在 DMAP 作用下与二碳酸二叔丁酯反应得到 4-烯丙基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**37**),**37** 在醋酸钯作用下发生烯烃双键迁移得到 4-丙烯基-5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**38**),**38** 在 2,6-二甲基吡啶、四氧化锇和高碘酸钠作用下发生氧化反应得到关键中间体 **4**。该路线共 7 步反应,但文献中未报道各步反应具体收率。从中间体 **33** 到中间体 **4** 引入醛基的过程较为繁琐,需历经 6 步反应,明显多于路线 D。此外,该路线还使用了剧毒试剂四氧化锇,进一步增加了工业化生产的难度。

路线 F[8]:以 7-甲基二氢吲哚(**32**)为起始原料,在 Fremy 盐作用下得到中间体 **33**,**33** 在 DMAP 作用下与二碳酸二叔丁酯反应得到 5-羟基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**39**),**39** 在无水氯化镁和三乙胺作用下与多聚甲醛发生甲酰化反应得到 4-甲酰基-5-羟基-7-甲基-1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**40**),或者在甲基溴化镁作用下与多聚甲醛发生甲酰化反应得到中间体 **40**,**40** 与硫酸二甲酯在碳酸钾作用下发生甲基化反应得到关键中间体 **4**。该路线共 4 步反应,为原研公司开发的工艺路线,总收率为 21.8%。相较于路线 E,此路线明显缩短了醛基引入的步骤,且不需要柱色谱纯化,但中间体 **32** 到 **39** 的反应收率较低,仅为 27.4%。此外,中间体 **33** 的合成需使用价格较高的原料 **32** 和 Fremy 盐,导致该路线生产成本偏高。上述问题是后续工艺优化的主要难点。

路线 G[8]:以 3,5-二甲基-4-硝基苯酚(**41**)和溴化苄(**42**)为起始原料,在碳酸铯作用下反应得到 5-(苄氧基)-1,3-二甲基-2-硝基苯(**43**),**43** 先与 *N*,*N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)反应得到烯胺中间体,随后经雷尼镍催化加氢,在还原硝基的同时完成 Leimgruber-Batcho 吲哚合成反应得到 5-(苄氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚(**44**),**44** 在 DMAP 作用下与二碳酸二叔丁酯反应得到 5-(苄氧基)-7-甲基-1*H*-吲哚-1-羧酸叔丁酯(**45**),**45** 经钯炭催化脱除苄基保护基得到中间体 **39**,后续的合成方法与路线 F 相同,制得关键中间体 **4**。该路线共 6 步反应,是原研公司开发的另一条工艺路线,总收率为 23.5%。相较于其他路线,该路线的原料廉价易得,但从中间体 **43** 至 **45** 的收率较低,且中间体 **45** 需使用柱色谱分离纯化。此外,甲酰化反应的产物纯化难度较高。

综上所述,在关键中间体 **3** 的多条合成路线中,路线 A 为药物研发初期的合成路线。该方法反应路线较长,关键中间体收率较低,且反应立体选择性较差,需使用两次手性拆分,导致中间体损失严重。路线 B 原料易得,且无需手性拆分,但中间体 **19** 需在 −70 ℃低温条件下制备,仍有优化空间。此外,中间体 **20** 的制备需使用价格较高的金属催化剂,显著增加了生产成本,若能筛选出价廉易得的催化剂替代,则具备较高的应用价值。路线 C 第一步的反应条件相对苛刻,且偶联反应的选择性难以进一步提升。另外,中间体需要进行手性拆分,导致整体收率较低。在关键中间体 **4** 的合成路线中,路线 D 所用起始原料价格较高,且中间体需使用柱色谱分离纯化,增加了生产成本。路线 E 引入醛基的步骤较为繁琐,同时使用了剧毒试剂四氧化锇,不利于工业化生产。路线 F 相较于路线 E,明显缩短了醛基引入步骤,但起始原料 **32** 和 Fremy 盐价格较高,依旧存在生产成本偏高的问题。路线 G 具备原料廉价易得的优势,但从中间体 **43** 到 **45** 的收率较低,且甲酰化产物的纯化难度大,上述问题若得以解决,该工艺将具备良好的应用前景。

参考文献:

[1] MAINOLFI N, EHARA T, KARKI R G, et al. Discovery of 4-((2*S*,4*S*)-4-ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1*H*-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl)benzoic acid(LNP023), a factor B inhibitor specifically de-

signed to be applicable to treating a diverse array of complement mediated diseases[J]. J Med Chem, 2020,63(11):5697 – 5722.

[2] MAMIDI S,HONE S,KIRSCHFINK M. The complement system in cancer:ambivalence between tumour destruction and promotion [J]. Immunobiology, 2017,222(1):45 – 54.

[3] RIZK D V,ROVIN B H,ZHANG H,et al. Targeting the alternative complement pathway with iptacopan to treat IgA nephropathy:design and rationale of the APPLAUSE-IgAN study[J]. Kidney Int Rep,2023,8(5):968 – 979.

[4] YANG C H,DONG J H. Pegcetacoplan[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志),2022,32(4):336.

[5] PEFFAULT D L R,RÖTH A,KULASEKARARAJ A G,et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria[J]. N Engl J Med,2024,390(11):994 – 1008.

[6] RISITANO A M,ROTH A,SORET J,et al. Addition of iptacopan,an oral factor B inhibitor,to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis:an open-label,single-arm,phase 2,proof-of-concept trial[J]. Lancet Haematol,2021,8(5):e344 – e354.

[7] SCHUBART A,ANDERSON K,MAINOLFI N,et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(16):7926 – 7931.

[8] FU P,GAI Y,GAO F,et al. Chemical process for preparing phenyl piperidine indole derivatives:CN,112513025[P]. 2021 – 03 – 16.

[9] ADAMS C M,BABU C,CAPPARELLI M P,et al. 2-(1*H*-Indol-4-ylmethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-6-carbonitrile derivatives as complement factor B inhibitors useful for the treatment of ophthalmic diseases:WO,2014143638[P]. 2014 – 03 – 13.

(上接第 317 页)

Marine-derived natural product databases:resources and applications in medicinal chemistry

WU Hongyi[1],ZHANG Liangren[1*],LIU Zhenming[1,2*]

(1. *State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs*,*School of Pharmaceutical Sciences*,*Peking University Health Science Center*,*Beijing* 100191,*China*;
2. *Ningbo Institute of Marine Medicine*,*Peking University*,*Ningbo* 315832,*China*)

Abstract:The ocean′s complex environment has nurtured a rich biodiversity,making marine natural products a vital source for new drug development. This review systematically summarizes available marine natural product databases and in combination with representative research cases,discusses the important value of data resources in modern marine natural product research. This review focuses on the applications of databases including MarinLit,MarinChem 3D,and CMNPD in cheminformatics studies and drug screening,as well as their role in promoting the development of marine natural product research. Although current databases still face limitations,such as incomplete data coverage and insufficient open accessibility,they provide essential data support for understanding the chemical diversity and biological activities of marine natural products. This review points out that the continuous improvement of marine natural product databases can effectively enhance the efficiency of marine drug discovery and provide valuable ideas for future research in this field.

Key words:marine natural product; database; drug discovery; cheminformatics; virtual screening