

阿拉丁助力新冠病毒药物研发 ---瑞德西韦合成中间体

2020.1.31, 顶级医学期刊《新英格兰医学杂志》报道: 美国首例新型冠状病毒(2019-nCoV) 感染患者, 在住院的第七天注射了瑞德西韦(Remdesivir), 转天患者的情况就出现了好转: 血氧浓度上升、肺部啰音消失、食欲也有所恢复。一时间, 瑞德西韦进入了研究热潮~

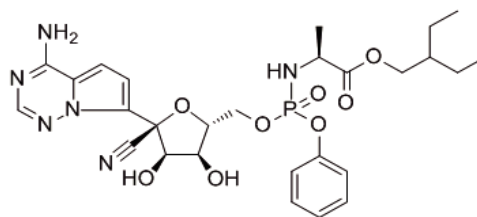
THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States

Michelle L. Holshue, M.P.H., Chas DeBolt, M.P.H., Scott Lindquist, M.D., Kathy H. Lofy, M.D., John Wiesman, Dr.P.H., Hollianne Bruce, M.P.H., Christopher Spitters, M.D., Keith Ericson, P.A.-C., Sara Wilkerson, M.N., Ahmet Tural, M.D., George Diaz, M.D., Amanda Cohn, M.D., LeAnne Fox, M.D., Anita Patel, Pharm.D., Susan I. Gerber, M.D., Lindsay Kim, M.D., Suxiang Tong, Ph.D., Xiaoyan Lu, M.S., Steve Lindstrom, Ph.D., Mark A. Pallansch, Ph.D., William C. Weldon, Ph.D., Holly M. Biggs, M.D., Timothy M. Uyeki, M.D., and Satish K. Pillai, M.D., for the Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team*

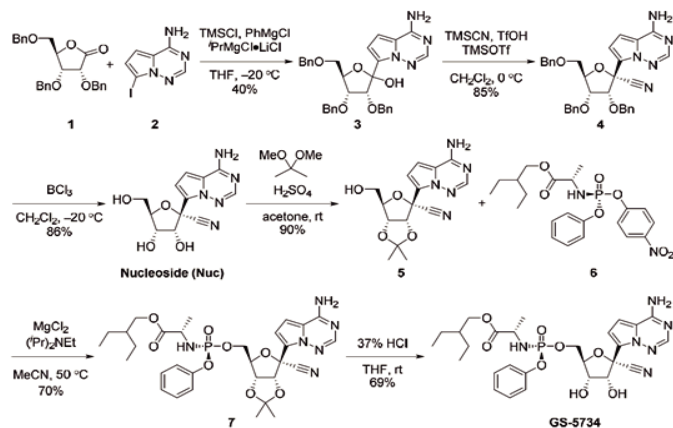
瑞德西韦(Remdesivir)是一种核苷类似物, 是美国吉利德制药公司(Gilead)原本针对埃博拉病毒开发的一款药物。临床前研究中发现, 瑞德西韦(Remdesivir)能够抑制埃博拉病毒的RdRP的蛋白质(对于埃博拉病毒在人体细胞内的复制繁殖至关重要), 因此能够起到很强的病毒抑制作用。



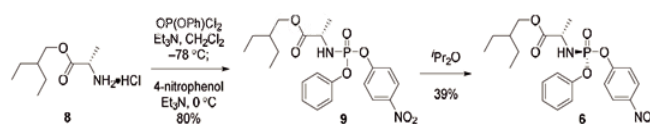
瑞德西韦结构式

2016年Nature (Doi:10.1038/nature17180) 报道了瑞德西韦的第二代合成方法。

Scheme S1. Preparation of Nuc and GS-5734.



Scheme S2. Preparation of (S)-2-ethylbutyl 2-((S)-(4-nitrophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoate (6).



瑞德西韦合成方法(图源自于NatureDoi:10.1038/nature17180)



合成过程中主要原料和试剂:

产品号	产品名称	规格	CAS	包装
R193885	2, 3, 5-三苯氧基-d-核糖酸-1, 4-内酯	98%	55094-52-5	250mg, 1g, 5g, 10g
P174580	pyrrolo[2, 1-f][1, 2, 4]triazin-4-amine	97%	159326-68-8	1g
C104814	三甲基硅烷	≥99.0% (GC)	75-77-4	100ml, 500ml, 2.5L, 10L
P107833	苯基氯化镁	2.0 M in tetrahydrofuran	100-59-4	100ml, 500ml, 1L
I121226	异丙基氯化镁氯化锂络合物	1.3 M in THF	745038-86-2	100ml, 500ml
T103262	四氢呋喃	无水级, ≥99.9%, 无稳定剂	109-99-9	100ml, 1L, 4L
T106618	三甲基氧硅烷	96%	7677-24-9	5ml, 25ml, 100ml, 500ml
T104298	三氟甲烷磺酸	98%	1493-13-6	5g, 25g, 100g, 500g
B130057	三氯化硼	1.0 M solution in Methylene chloride	10294-34-5	25ml, 100ml, 500ml, 800ml
D105750	2, 2-二甲氧基丙烷	99%	77-76-9	25ml, 100ml, 500ml, 2.5L, 10L
M140788	氯化镁	99%, 水分≤5%	7786-30-3	1kg, 5kg
D109321	N, N'-二异丙基乙胺	99%	7087-68-5	25ml, 100ml, 250ml, 500ml, 2.5L
A119011	乙腈	无水级, 99.8%, H ₂ O≤0.001%	75-05-8	1L, 4L
S183447	(S)-Butyl 2-aminopropanoate	95%	2885-02-1	1g, 5g, 25g
P104277	二氯化磷酸苯酯	98%	770-12-7	25g, 100g, 500g
T140677	三乙胺	99.5%, 无水级, 含分子筛, 水≤50ppm	121-44-8	100ml, 500ml, 1L, 4L
D116155	二氯甲烷	超干级, H ₂ O≤0.004%, 含50-150ppm异戊烯稳定剂	75-09-2	100ml, 1L
N108647	对硝基苯酚	>99.0% (GC)	100-02-7	100g, 250g, 500g

其他试剂:

产品号	产品名称	规格	CAS	包装
M116121	甲醇	ACS	67-56-1	500ml, 20L
A298827	乙酸	GR	64-19-7	2.5L
E116132	乙酸乙酯	AR, 99%	141-78-6	500ml, 12*500ml, 20*500ml, 4*5L, 10L, 25L
S112331	碳酸氢钠	AR, ≥99.8%	144-55-8	500g, 12*500g, 20*500g, 10Kg
C111533	氯化钠	AR, 99.5%	7647-14-5	500g, 12*500g, 20*500g, 10Kg, 25kg
S112268	无水硫酸钠	AR, 99%	7757-82-7	500g, 12*500g, 20*500g, 10Kg, 25kg
D106263	二甲基亚砜-d6	D, 99.9%	2206-27-1	10*0.6g, 10*0.75g, 10*1g, 5g, 10g, 25g, 50g
D116149	二氯甲烷	ACS, ≥99.5%, 含50-150ppm异戊烯稳定剂	75-09-2	500ml
H109660	正己烷	ACS, >99% (GC)	110-54-3	1L

相关耗材推荐:

产品号	产品描述	规格
H3946-A300mm-1EA	H3946-A300mm-1EA双排管真空气体分配器(实心节门塞), 3组节门, 长度300mm, 带4个10mm通气小咀, 分别为前左、前右、后左、后右	1个
R3717-A2000ml-1EA	反应瓶(用于无水无氧反应), 带2mm玻璃节门, 2000ml, 磨口24/40	1个
M3403-02-1EA	油泡器, 外径26mm, 高度*宽度: 500×80mm, 顶端小咀直径10mm	1个
O4681-01-1EA	防倒吸油泡器, 外径32mm, 高度*宽度: 220×92mm	1个
S6023-10ml-10EA	刻度移液管, 容量: 10ml, 允许误差: ±0.05ml, 分度值: 0.1ml	1盒(10支)
S6023-25ml-10EA	刻度移液管, 容量: 25ml, 允许误差: ±0.1ml, 分度值: 0.2ml	1盒(10支)
S6023-50ml-10EA	刻度移液管, 容量: 50ml, 允许误差: ±0.1ml, 分度值: 0.2ml	1盒(10支)
H5977-25ml-2EA	六角量筒, TD量出式, 容量25ml, 容量分度: 0.5ml, 允许误差: ±0.5ml	1盒(2个)
H5977-50ml-2EA	六角量筒, TD量出式, 容量50ml, 容量分度: 1ml, 允许误差: ±0.5ml	1盒(2个)
H5977-100ml-2EA	六角量筒, TD量出式, 容量100ml, 容量分度: 1ml, 允许误差: ±1ml	1盒(2个)
H5977-250ml-2EA	六角量筒, TD量出式, 容量250ml, 容量分度: 2ml, 允许误差: ±2ml	1盒(2个)
H5977-500ml-2EA	六角量筒, TD量出式, 容量500ml, 容量分度: 5ml, 允许误差: ±5ml	1盒(2个)
B6035-250ml-1EA	玻璃烧杯, 容量: 250ml, 间隔: 25ml	1个
B6035-500ml-1EA	玻璃烧杯, 容量: 500ml, 间隔: 50ml	1个
R4032-D500ml-1EA	厚壁斜两口瓶, 容量: 500ml, 主口: 24/40, 侧口: 19/22	1个
R4032-B1000ml-1EA	厚壁斜两口瓶, 容量: 1000ml, 主口: 24/40, 侧口: 19/22	1个
R4032-C2000ml-1EA	厚壁斜两口瓶, 容量: 2000ml, 主口: 29/42, 侧口: 29/42	1个
M1435-05-5EA	聚四氟乙烯磁力搅拌子, 圆柱型, 带轴环, 7×20mm	1包(5个)
T6221-07-60EA	薄层层析硅胶板, 30×100mm, 涂板厚度0.20-0.25mm	1盒(60片)
T4499-01-1EA	TLC展开槽 外径*长度: 65×105mm, 磨口: 60/12	1个

