

## • 新药发现与研究实例简析 •

新药创制是复杂的智力活动,涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹,而构建化学结构是最重要的环节,因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等多维性质。本栏目以药物化学视角,对有代表性的药物的成功构建,加以剖析和解读。

临床应用甲氨蝶呤已有60年的历史,直到2004培美曲塞上市,中间的半个世纪空白了研发叶酸抗代谢物,一方面是由于针对包括蛋白激酶在内的众多肿瘤靶标药物的问世,也由于叶酸类化学合成的复杂。培美曲塞项目始于有机化学家Taylor对杂环化学的兴趣,从研究生的论文研究黄蝶呤开始,毕生致力于杂环化学的研究,为培美曲塞项目合成数百个结构多样的类似物,依赖于娴熟的化学合成知识与技巧。培美曲塞作用于叶酸代谢路径的5个酶系,因而有别于只抑制DHFR的甲氨蝶呤的适应症,广泛的目标物合成、揭示构效关系和作用机制是成功的基础。当然也与企业(礼来公司)的参与分不开。(编者按)

DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-1202

# 化学合成驱动的培美曲塞研发

郭宗儒

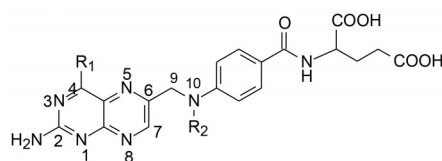
(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所,北京 100050)

## 1 研发背景

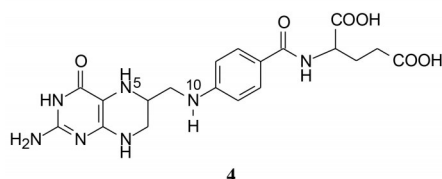
20世纪50年代氨基蝶呤(1, aminopterin)和甲氨蝶呤(2, methotrexate)用于治疗儿童急性淋巴白血病,开始了现代意义的肿瘤化学治疗。60多年来肿瘤化疗和靶向分子治疗有了巨大发展,但至今甲氨蝶呤仍在临床应用。甲氨蝶呤作为叶酸(3, folic acid)的抗代谢物,是二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂, DHFR催化二氢叶酸还原成四氢叶酸(4, THF),后者作为辅酶在细胞中的一碳转化反应起重要作用,参与体内胸苷酸、嘌呤、蛋氨酸等的 *de novo* 合成以及丝氨酸-甘氨酸的相互转化。叶酸抗代谢物的实质性进展是2004年培美曲塞的出现。

THF作为化学载体,在N<sup>5</sup>或(和)N<sup>10</sup>原子上连接了不同氧化态的被转移的一碳基团,形成不同形式的辅酶,参与叶酸途径转移一碳基团的各种生化反应,图1是不同的THF辅酶分子片段。

由于甲氨蝶呤对肿瘤细胞的选择性较差,临床呈现较强毒性(例如对小肠黏膜和骨髓等生长旺盛的组



1: R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H; 2: R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; 3: R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H



4

织),人们致力于提高叶酸抗代谢物的选择性作用,其中普林斯顿大学的有机化学家Taylor的研究组从辅酶的化学作用特征入手,成功地研发了培美曲塞。

## 2 5,10-去氮(四氢)叶酸的设计与合成

2.1 活性评价模型 用3种体外模型评价化合物活性:一是从牛肝脏中提取的二氢叶酸还原酶(DHFR)测定化合物的IC<sub>50</sub>,评价化合物对DHFR环节的作用

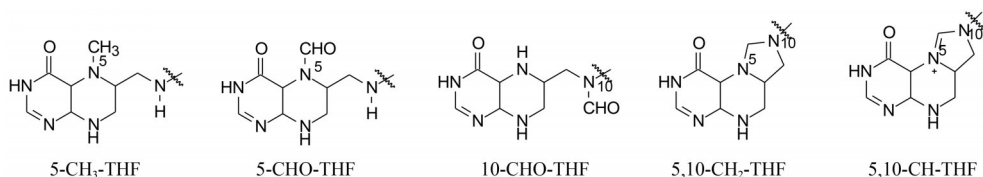
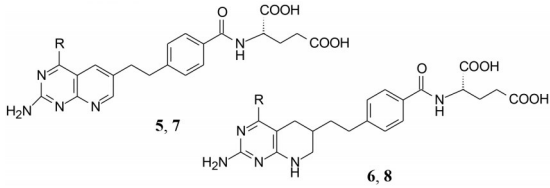


Figure 1 Structure of co-enzyme tetrahydrofolate with one-carbon group (The clipped part is the same)

强度; 另一是从乳酸杆菌提取的胸苷酸合成酶 (TS), 评价化合物对 TS 的抑制活性  $IC_{50}$ ; 再一是从小鼠肝脏提取的叶酸聚谷氨酸合成酶 (FPGS), 评价化合物作为 FPGS 底物的亲和力 ( $K_m$ )。

**2.2 化合物的设计与活性** Taylor 分析了参与转移一碳基团的上述辅酶分子都具有蝶啶-对氨基苯甲酸-谷氨酸的结构, 区别只是  $N^5$  和  $N^{10}$  的连接基团, 因而设想变换的位点应集中在  $N^5$  和  $N^{10}$  处。为此, 将  $N^5$  和 (或)  $N^{10}$  用碳原子代替, 保持其余结构不变, 探索这样的化合物对多种一碳转移酶的抑制作用。合成的化合物 **5**~**8** 列于表 1 中。

**Table 1**  $N^5, N^{10}$ -denitrogen-tetrahydrofolic acids and activities



Compd.	R	DHFR, $IC_{50}/mol \cdot L^{-1}$	TS, $IC_{50}/mol \cdot L^{-1}$
<b>5</b>	NH <sub>2</sub>	$4.3 \times 10^{-8}$	$9.2 \times 10^{-5}$
<b>6</b>	NH <sub>2</sub>	$7.1 \times 10^{-8}$	$9.2 \times 10^{-5}$
<b>7</b>	OH	$4.9 \times 10^{-5}$	$7.7 \times 10^{-5}$
<b>8</b>	OH	$5.6 \times 10^{-4}$	$>1 \times 10^{-3}$
<b>2</b>	Methotrexate	$1.7 \times 10^{-9}$	$1.9 \times 10^{-4}$

化合物 **5** 和 **6** 是将叶酸或四氢叶酸的 4-羟基换成氨基, 对 DHFR 显示有高活性, 而对 TS 无作用, **7** 和 **8** 对这两种酶都没有抑制作用, 提示将叶酸或四氢叶酸的  $N^5$  和  $N^{10}$  氮原子换成碳的简单置换是无效的。用小鼠肝脏提取的叶酸聚谷氨酸合成酶 (FPGS) 评价这 4 个化合物对 FPGS 的结合力  $K_m$  并与 FPGS 的底物  $H_4PteGlu$  加以比较, 结果列于表 2。结果表明, 这些 **5**, **10**-二去氮化合物都与 FPGS 结合, 而且还原型的 **6** 和 **8** 比芳香性的 **5** 和 **7** 结合作用强。4-氧代化合物 **7** 和 **8** 比 4-氨基化合物 **5** 和 **6** 的活性强。**8** 的活性接近天然底物  $H_4PteGlu$  的活性。

小鼠白血病 L-1210 细胞模型评价化合物 **5**~**8** 的抑制活性列于表 3。提示化合物 **5**、**6** 和 **8** 对离体 L-1210 白血病细胞有较高的抑制活性。进而用接种 L-1210 细胞的 BDF1 小鼠模型, 腹腔注射化合物 **5** 和 **6**, 显示与甲氨蝶呤有相近的抑制活性 (表 4) (Taylor EC, Harrington PJ, Fletcher SR, et al. Synthesis of the

**Table 2** The binding action of  $N^5, N^{10}$ -denitrogen-tetrahydrofolic acids and folic acid polyglutamic acid synthetase

Compd.	Apparent $K_m$		Relative $V_{max}$	Relative $V_{max}/K_d$
	$\mu mol \cdot L^{-1}$	Relative value		
PteGlu	234	1.0	1.0	1.0
<b>5</b>	200	0.86	0.35	0.40
<b>6</b>	47	0.23	1.61	7.10
<b>7</b>	157	0.68	0.90	1.33
<b>8</b>	9.7	0.05	1.24	27.1
<b>1</b>	17.6	0.21	1.50	12.4
$H_4PteGlu$	7.1 (K)	0.051	1.31	30.0

**Table 3** The inhibition of compounds on the growth of L-1210 cells

Compd.	L-1210, $IC_{50}/mol \cdot L^{-1}$	Compd.	L-1210, $IC_{50}/mol \cdot L^{-1}$
<b>5</b>	$1.7 \times 10^{-8}$	<b>8</b>	$5.9 \times 10^{-8}$
<b>6</b>	$3.3 \times 10^{-9}$	<b>1</b>	$2.1 \times 10^{-8}$
<b>7</b>	$>10^{-4}$	<b>2</b>	$1.0 \times 10^{-8}$

**Table 4** The inhibition of compounds on the mice inoculated with L-1210 cells

Compd.	Optimal dose/ $mg \cdot kg^{-1}$	Number of survivals
<b>5</b>	4	4/21
<b>6</b>	1	5/22
<b>2</b>	4	0/10

antileukemic agents **5**, **10**-dideazaaminopterin and **5**, **10**-dideaza-**5**, **6**, **7**, **8**-tetrahydroaminopterin. J Med Chem, 1985, 28: 914-921)。

基于上述初步有意义的结果促进了普林斯顿大学与礼来公司的合作, 对化合物评价更多的瘤株, 表明化合物 **8** 对多种人肿瘤细胞的抑制作用优于甲氨蝶呤, 如表 5 所示。

化合物 **8** ( $N^5, N^{10}$ -二去氮四氢叶酸, DDATHF) 对甲氨蝶呤耐药细胞有较强抑制活性, 提示二者有不同的作用环节, 后来证明 **8** 抑制甘氨酸核糖核苷酸甲基转移酶 (GARFT), 后者是嘌呤 *de novo* 合成的第二步反应, 因而 DDATHF 开辟了叶酸路径抗肿瘤药物的新环节 (Beardslay GP, Moroson BA, Taylor EC, et al. A new folate antimetabolite, **5**, **10**-dideaza-**5**, **6**, **7**, **8**-tetrahydrofolate is a potent inhibitor of *de novo* purine synthesis. J Biol Chem, 1989, 264: 328-333)。从而以 DDATHF 为新的先导物进行优化。

### 3 5-去氮四氢叶酸及其衍生物

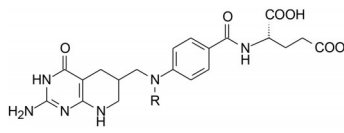
为了分别考察四氢叶酸的  $N^5$  和  $N^{10}$  被碳原子替

**Table 5** Comparison of inhibition activities on human various species of cancer cells between compound **8** and methotrexate (**2**). Inhibition: +++: 95%~100%; ++: 80%~95%; +: 60%~80%; -:  $\leq 60\%$

Compd.	LX-1 lung cancer	CX-1 colon cancer	MX-1 breast cancer	HC-1 colon cancer	GC-3 colon cancer	VRC-5 colon cancer
<b>8</b>	++	+	+	+++	+++	+++
<b>2</b>	-	-	-	-	-	-

换对活性的影响,将 DDATHF 恢复 N10,合成了 5-去氮四氢叶酸及其衍生物,用离体人淋巴白血病细胞测定活性列于表 6 中。结果表明,化合物 9 (为差向异构体混合物) 的活性强于 8 (DDATHF, 也为差向异构体混合物),也强于 N<sup>10</sup>-取代物 (10~12) 4~60 倍, N<sup>10</sup>-甲基或 N<sup>10</sup>-甲酰基的活性略低于 9,但体积较大的乙酰基活性显著下降。当在白血病细胞的培养基中加入过量的次黄嘌呤时,可解除化合物 9 对细胞的抑制作用,而加入胸腺嘧啶时不影响对细胞的抑制,提示 9 干预了嘌呤生物合成的环节,与化合物 8 相同。化合物 9 (和 8) 的差向异构体分离后两个单体的活性相同,提示 C6 的构型对活性没有影响。

**Table 6** The activity of denitrogen-tetrahydrofolic acid and its derivatives

Compd.	R	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>			
			Compd.	R	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>
9	H	0.010	8A	Epimer A	0.005
10	CHO	0.050	8B	Epimer B	0.008
11	COCH <sub>3</sub>	0.600	9A	Epimer A	0.006
12	CH <sub>3</sub>	0.040	9B	Epimer B	0.006
8	DDATHF	0.020			

化合物 9 对小鼠叶酸聚谷氨酸合成酶 (FPGS) 结合的  $K_m$  低于化合物 8, 说明是更强的结合底物, 一级速率常数是化合物 8 的 5 倍, 表 7 比较了化合物 9 同 8、叶酸和甲氨蝶呤对 FPGS 的参数。化合物 9 对小鼠移植性乳腺癌和淋巴肉瘤的抑制剂量未显示显著毒性, 提示具有选择性抗肿瘤作用 (Taylor EC, Hamby JM, Shih C, et al. Synthesis and antitumor activity of 5-deaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and its N<sup>10</sup>-substituted analogues. J Med Chem, 1989, 32: 1517-1522)。

**Table 7** The binding activity of compound 9 to FPGS

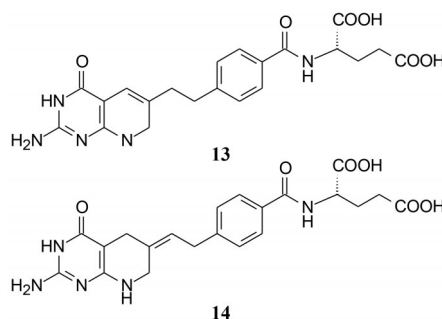
Compd.	Apparent $K_m$	$V_{max}$	$k$
Folic acid (3)	140	1.0	1.0
MTX (1)	21	1.59	10.1
5-DATHF (9)	2	1.30	170
DDATHF (8)	5	1.26	32

#### 4 消除 C6 手性中心的化合物

化合物 8 的抗肿瘤作用机制是抑制甘氨酸核苷酸甲基转移酶, 有别于甲氨蝶呤 (MTX) 抑制二氢叶酸还原酶, 因而对耐受 MTX 的瘤株有显著抑制活性, 8 对小鼠多种移植性人肿瘤有活性, 通过临床前研究将 8 的差向异构体分开, 表明 6R-略优 6S-异构体, 遂将 6R

定名为 lometrexol 推入临床研究。与此同时, 为避免分离手性异构体 (因是在合成步骤的后期) 以简化操作和降低成本, 探索消除 C6 的手性。

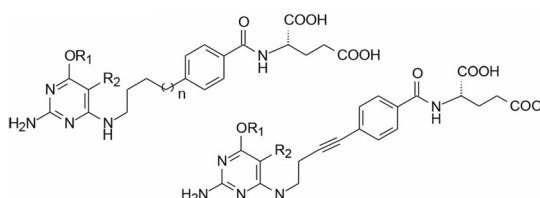
消除手性的简单方法是将 C6 换成平面性  $sp^2$  杂化的碳原子。合成了化合物 13 和 14, 这两个化合物由于在空气中发生氧化脱氢, 芳香化成化合物 7, 这个方法不能解决问题 (Taylor EC, Schrader TH, Walensky LD. Synthesis of 10-substituted "open-chain" analogues of 5, 10-dideaza-5, 6, 7, 8-tetrahydrofolic acid (DDATHF, Lometrexol). Tetrahedron, 1992, 48: 19-32)。

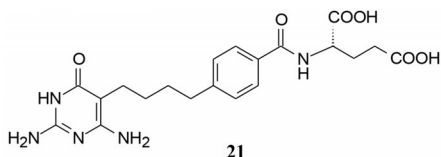


另一个方法是去除 C5 原子, 从而打开了四氢吡啶环, 成为单环嘧啶经碳链与苯环连接, 合成的有代表性的化合物列于表 8。化合物 15~20 为变换嘧啶与苯环相连的长度, 或引入炔键, 或在嘧啶环上加入甲酰基等, 15~20 的活性都低于化合物 8 ( $IC_{50} = 0.02 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 表 8 中活性最强的 15, 其活性换算为摩尔浓度  $IC_{50} = 2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Taylor EC, Gillespie P, Patel M. Novel 5-desmethylene analogues of 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid as potential anticancer agents. J Org Chem, 1992, 57: 3218-3225)。

消除 C6 手性的另一方式是去除 C7 原子, 合成了开环化合物 21, 21 抑制 L-1210 细胞的活性  $IC_{50} =$

**Table 8** The inhibitory activity of compounds with de-C5-opening ring on the growth of L-1210 leukemia cells

Compd.	$n$			IC <sub>50</sub> /μg·mL <sup>-1</sup>
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
15	0	H	H	0.9
16	1	H	H	2.3
17	0	CH <sub>3</sub>	H	>20
18	1	H	CHO	>20
19	-	CH <sub>3</sub>	H	>20
20	-	H	CHO	17.4



0.132  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 略低于 **8** 的活性, 因而作进一步优化 (Taylor EC, Harrington PM, Shih C. A facile route to "open chain" analogues of DDATHF. *Heterocycles*, 1989, 28: 1169-1178)。

### 5 优化去除 C7 的开环化合物

以开环物 **21** 的结构为中心, 变换取代基和片段, 例如嘧啶的 4 位和 6 位的基团变换以及苯环的变换, 合成的有代表性化合物的结构和抑制 L-1210 活性列于表 9。

**Table 9** Structure and activity of compounds with de-C7 opening ring

Compd.	Fragment	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
<b>21</b>		OH	NH <sub>2</sub>	0.132
<b>22</b>		NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	0.042
<b>23</b>		OH	CH <sub>3</sub>	2.33
<b>24</b>		OH	OH	39.8
<b>25</b>		OH	NH <sub>2</sub>	0.059
<b>26</b>		OH	NH <sub>2</sub>	0.142
<b>27</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OH	NH <sub>2</sub>	>47.1
<b>28</b>		-	-	>44.0
<b>8</b>		-	-	0.016
<b>9</b>		-	-	0.198

化合物 **21** 抑制 L-1210 细胞作用与化合物 **8** 基本相同。作用机制的研究表明: ① 培养液中加入过量的黄嘌呤可逆转抑制活性, 而且加入胸腺嘧啶不能解除抑制, 提示 **21** 的作用环节是阻断嘌呤合成。② **21** 对从 L-1210 细胞中分离的甘氨酸核苷甲基转移酶 (GARFT) 的抑制活性 ( $K_i = 0.38 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 只低于化合物 **8** 活性的 3 倍, 提示开链的 **21** 没有改变作用机制。

化合物 **22** 为 2,4,6-三氨基嘧啶环, 抑制 L-1210 细胞活性强于 **21**, 但机制研究表明其作用环节是抑制二氢叶酸还原酶, 而不是 GARFT。

化合物 **21** 的 5-氨基分别用甲基 (**23**) 和羟基 (**24**) 替换, 活性显著降低, 说明 5 位氨基对于结合 GARFT 的重要性。

**21** 结构中的苯基被噻吩置换 (**25** 和 **26**), 仍然保持活性, 而且作用环节仍是 GARFT, 然而用五亚甲基连接 (**27**) 则失去活性。化合物 **28** 是 **21** 的末端谷氨酸被少一碳原子的天冬氨酸置换, 活性丧失, 提示末端的谷氨酸对于叶酸聚谷氨酸合成酶是非常重要的 (Shih C, Gossett LS, Worzalla JF, et al. Synthesis and biological activity of acyclic analogues of 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid. *J Med Chem*, 1992, 35: 1109-1116)。

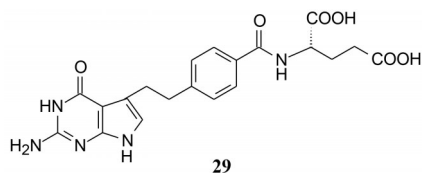
### 6 构效关系小结

以天然配体叶酸为起始物, 对蝶啶环和包括 N10 的连接基的变换, 合成的化合物对肿瘤细胞生长的抑制作用, 以及叶酸通路中的作用环节, 可概括为如下的构效关系: ① 碳原子置换 N5 氮原子是抑制甘氨酸核苷甲基转移酶 (GARFT) 的关键因素。5-去氮四氢叶酸 (**9**) 与 5,10-二去氮四氢叶酸 (**8**) 都是 GARFT 的良好抑制剂。去除 N10 的化合物对癌细胞和肿瘤小鼠的抑制没有影响, 也不影响对生化反应的抑制作用。② 2-氨基嘧啶-4-酮是必需的母核。③ 在四氢吡啶与苯环之间的连接基至少需要两个原子间隔。④ 苯环可用各种五元或六元杂环置换, 仍保持活性。⑤ 刚性的双环是必要的片段, 去除 C7 形成的柔性开链化合物虽然有抑制 GARFT 作用, 但对动物体内肿瘤的抑制作用减弱。⑥ 去除 C5 的开链化合物失去活性。⑦ 与嘧啶稠合的环不宜为芳香环。⑧ 嘧啶环的 C6 连接的 NH<sub>2</sub> 或稠合环的 NH 是必需的基团。⑨ 化合物被聚谷氨酸化是抑制癌细胞的重要步骤, 应是叶酸聚谷氨酸合成酶的良好底物 (Taylor EC. The discovery of Alimta (pemetrexed). In "Successful Drug Discovery Vol 1". Eds. Fischer J, Rotella DP. PP. 157-180, 2015 Wiley-VCH, Weinheim, Germany)。

### 7 候选化合物的设计与确定

上述的构效关系是 Taylor 等从合成的 700 多个目标物总结的, 也是研发这类药物的限制条件, 有的要点之间互有矛盾 (由结构不同所引起), 因而需要审视和分析某些约束条件。例如对第 7 项与嘧啶的稠合环不宜是芳香环作了结构分析。这个不宜是芳香环的结论是从 N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-二去氮叶酸的无活性做出的。从有机化学的视角分析, 并合的吡啶环具有缺电子性, 偶极矩 2.2 D, 负极在 N 端, 亲电试剂与吡啶的 N 发生作用。而吡咯环作为芳香环具有富电子性, 偶极矩 1.7 D, 负极在 C 原子上, 亲电基团与吡咯的 C 发生作用。吡咯与吡啶的性质有很大不同, 但对并合环不能认定芳香性是一定不同的。

Taylor 等因而设计了嘧啶并吡咯的杂环与乙苯甲酰谷氨酸片段相连, 化合物 **29** 既保持了稠合环的刚性



结构,也提供了参与结合的NH基团,还满足上述构效关系的要求。

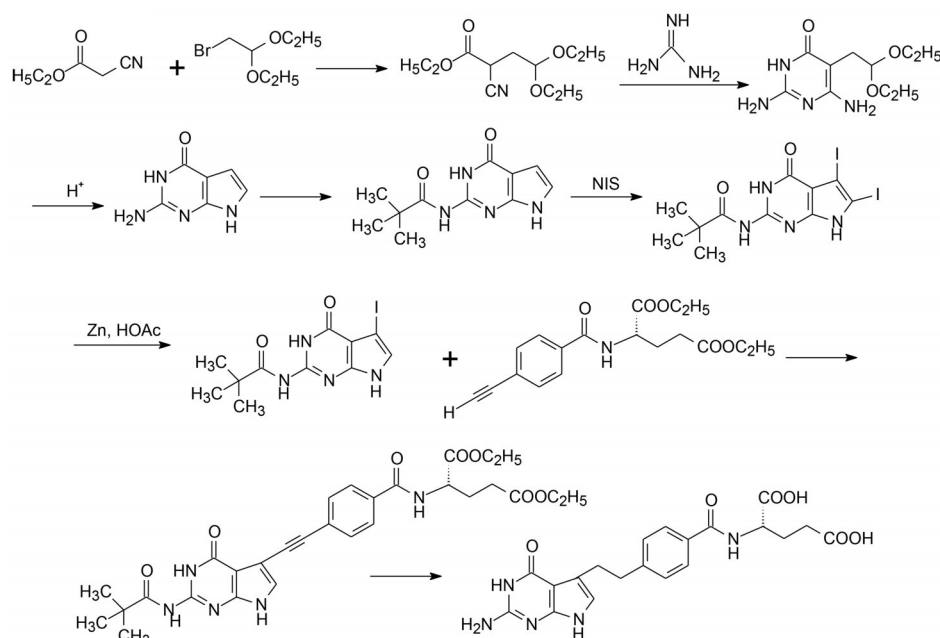
实验表明,化合物**29**具有多方面活性,其作用特点如下:①对小鼠L1210细胞的抑制活性 $IC_{50} = 0.022 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,人CCRF-CEM淋巴白血病细胞 $IC_{50} = 0.016 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。机制研究表明,培养液中加入亚叶酸或者胸腺嘧啶与黄嘌呤(分别为胸苷酸和嘌呤核苷酸的前体)都能解除抑制作用,说明**29**的抗肿瘤作用是抑制叶酸代谢的结果。②是胸苷酸合成酶竞争性抑制剂, $K_i = 0.34 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。③不抑制GARFT,因为加入黄嘌呤不能解除抑制。但聚谷氨酸化后是GARFT抑制剂。④是叶酸聚谷氨酸合成酶的强效底物, $K_m = 0.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,显著低于甲氨蝶呤的 $K_m = 21 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。一级速率常数相对值为400(叶酸为100),甲氨蝶呤为0.9,氨基蝶呤为10.1,化合物**8**为32。因而是非常强效的胸苷酸合成酶抑制剂。⑤聚谷氨酸化后是二氢叶酸还原酶抑制剂。⑥聚谷氨酸化后是氨基咪唑酰胺核苷酸甲基转移酶(AICARFT)抑制剂。⑦聚谷氨酸化后是C1-四氢叶酸合成酶(C1-THF)抑制剂。

化合物**29**对缺失胸苷激酶和黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶的小鼠白血病腹腔注射 $12.5\sim 200 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续8天,显示有良好治疗效果和较宽的安全窗口。

**29**与已有的叶酸抗代谢药物不同,它同时抑制叶酸通路的5个酶,因而对肿瘤耐药株也呈现活性。礼来公司对化合物**29**深入开发,定名为培美曲塞(pemetrexed),经临床前和临床研究,表明是治疗恶性胸膜间皮瘤和非鳞状非小细胞肺癌有效药物,于2004年在美国上市,成为自甲氨蝶呤20世纪50年代问世后,半个世纪以来FDA批准的一个叶酸抗代谢物(Taylor EC, Kuhnt D, Shih C, et al. A dideazatetrahydrofolate analogue lacking a chiral center at C-6,*N*-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-*L*-glutamic acid, is an inhibitor of thymidylate synthase. *J Med Chem*, 1992, 35: 4450-4454)。

## 8 后记—研发启示

追溯培美曲塞的研发,始于化学兴趣而研究,漫长的研究直到设计合成的培美曲塞,都是在普林斯顿大学进行的。早在Taylor的博士期间就是出于对一种蝴蝶翅膀的黄色粉状物的兴趣,进行了对耦合的蝶呤杂环的化学合成与研究。后来,也出于兴趣与好奇,研究蝶呤和叶酸类似物的合成。由于娴熟的合成技巧,Taylor研究组合成了数百个结构(母核)多样性的叶酸的类似物,发展了杂环化学。合作的礼来公司负责活性评价,反馈于合成的设计,直至成功地开发了培美曲塞上市。杂环化学合成推动了本项目的研究,众多不同环系的化合物合成以及所揭示的构效关系为设计培美曲塞打下了基础。下面以培美曲塞的合成流程为例,说明研发历程的复杂与艰辛,图1是培美曲塞的合成流程图。当然,大学与企业的互补性结合又是成功上市的保障。



Scheme 1 The synthetic route of pemetrexed