

## 附件 2

# 关于我单位申报 2025 年陕西省科学技术进步奖项目的公示

### 一、项目名称

绿色合成理念在药物合成工艺研究中的应用及技术推广

### 二、提名意见

该项目在陕西省自然科学基金专项项目等 4 项省市级课题及 2 项企业委托项目支持下，基于绿色合成理念，开展了药物合成工艺研究：

（1）基于绿色合成理念，以“简化合成路线、缩短反应时间、提高反应收率、减少环境污染”为目标开发药物中间体的绿色合成工艺；

（2）基于绿色合成理念，以“提高立体选择性、简化分离纯化难度、降低生产成本、减少环境污染”为目标，优化药物的合成工艺；

（3）基于绿色合成理念，以“选择廉价、低毒、低污染的原料”为目标，开发绿色环保的腈类化合物合成工艺。

本项目 2025 年获陕西高等学校科学技术研究优秀成果二等奖。并相继获得国家授权专利 8 项，其中发明专利 4 项，实用新型专利 4 项；发表科学研究论文 84 篇，其中 SCI 收录 36 篇；同时培育了一支优秀的药物合成科研团队。上述创新成果经过多年的推广应用，取得了良好的社会效益和经济效益。

现推荐该项目申报 2025 年度陕西省科技厅科学技术进步奖三等奖。

### 三、项目简介

随着社会可持续发展及其所涉及的生态环境、资源、经济等方面的问题，以及人们对环境保护的日益重视，对药物合成工艺提出了更高的要求，绿色合成的理念应运而生，它要求采用无毒、无害的原料和催化剂，产物收率高，废弃物排放少，尽可能的满足“原子经济性”原则。本项目基于绿色合成理念，在陕西省自然科学基金专项经费的支持下，针对目前部分药物中间体合成过程中存在合成路线复杂、反应条件苛刻、产物后处理困难等问题，对多个药物及中间体的合成工艺进行研究，基于绿色合成理念，开发了多个药物及其关键中间体的合成工艺，实现了避免或减少重金属及过渡金属催化剂的使用量、反应时间缩短、立体选择性及收率提高、纯度增加、三废排放降低等目标。其创新性体现在以下三个方面：

科技创新一：基于绿色合成理念，以“简化合成路线、缩短反应时间、提高反应收率、减少环境污染”为目标开发药物中间体的绿色合成工艺。并成功应用于 12 个具有抗病毒和抗癌活性先导化合物的合成，创造经济效益 69.3 万元。

科技创新二：基于绿色合成理念，以“提高立体选择性、简化分离纯化难度、降低生产成本、减少环境污染”为目标，优化药物的合成工艺。其中，他达那非关键中间体合成优化工艺被企业采用，为企业创造经济效益 133.6 万元。

科技创新三：基于绿色合成理念，以“选择廉价、低毒、低污染的原料”为目标，开发绿色环保的腈类化合物合成工艺，并成功应用于 6 个具抗肿瘤活性先导化合物的合成，为企业新增 100 余万元销售收入。

## 四、客观评价

### 1. 科技奖励

本项目相关研究成果于 2025 年获陕西高等学校科学技术研究优秀成果二等奖、2021 年陕西省科技工作者创新创业大赛三等奖。

### 2. 论文著作

本项目已发表学术论文 84 篇，其中 SCI 36 篇。其中多篇文章都有不同程度的引用，说明课题组研究出的技术，受到了同行的认

可。

### 3. 项目基金

[1] 刘斌, 朱周静, 王艳娇等. 手性吡啶类非核苷类逆转录酶抑制剂的设计、合成及靶向性机制研究 (2021JM-540) 陕西省自然科学基金基础研究计划面上一般项目, 陕西省科学技术厅, 2021.01-2022.12, 5 万元, 结题。

[2] 唐文强, 高艳蓉, 王艳娇等基于结构缺陷调控策略制备酸碱可控 MOFs 及其催化性能研究(2021JQ-883). 陕西省自然科学基金基础研究计划青年一般项目, 陕西省科学技术厅, 2021.01-2022.12, 3 万元, 结题。

[3]朱周静, 刘斌, 程茜菲, 等. GSH 过氧化物酶 IV 抑制剂 RSL3 合成工艺、结构优化及活性筛选 (2021JQ-885) 陕西省自然科学基金基础研究计划青年一般项目, 陕西省科学技术厅, 2021.01-2022.12, 3 万元, 结题。

[4]杜漠, 杨莎, 郭亚敏, 赵梅梅, 仝红娟. 一种苯炔前体的合成及其在构建氧/氮桥环化合物中的应用 (22JK0277) 陕西省教育厅一般专项科学研究计划项目, 陕西省教育厅, 2022.01-2023.10, 2 万元, 结题。

[5]唐文强, 杜漠. 查尔酮衍生物类药物分子合成技术服务(DC190901-01), 西安都创医药科技科技有限公司横向, 7 万, 2019 年 9 月 1 日-2020 年 7 月 1 日。

[6]仝红娟, 刘斌, 唐文强, 高艳蓉. 抗肿瘤药物 LTT-30523 的研发与结构修饰, 西安科达康医药科技有限公司横向, 17 万, 2023 年 1 月 1 日-2023 年 9 月 30 日。

### 4.应用推广情况

研究技术成果在西安科达康医药科技有限公司、杨凌吉泰药业有限公司、天津博云生物科技有限公司等单位推广应用, 经济效益显著。项目相关技术的推广应用, 带来了良好的社会效益, 使产品的质量得到有效的保障; 带动了相关产业的进步, 推动了地方经济的可持续发展。

## 五、应用情况和效益

### 1. 经济效益

本项目针对目前药物中间体合成过程中存在合成路线复杂、反应条件苛刻、产物后处理困难、环境污染严重等问题。在团队成员共同努力下，对多个系列药物中间体的合成工艺进行了优化和开发。该项目聚焦药物合成过程中存在的具体问题，针对药物合成中的关键步骤，重点解决一些药物合成中常用的中间体合成中存在的共性问题。该项目具有良好的应用价值，研究形成的核心技术达到了国内先进水平，为国内同类项目实施提供了重要的参考价值。

本项目通过对药物合成过程中的单元反应（例如 Sonogashira 偶联、Claisen 重排、关环反应）工艺研究，开发出了苯并呋喃、异吲哚啉、苯并二噁英、喹啉等杂环衍生物的绿色合成工艺。同时，开发了查尔酮类和  $\alpha$ -羟基磷酸酯类药物中间体的固相研磨合成方法，相比传统合成方法，该方法具有操作简便、反应速率快、环境污染小等优点。该类合成工艺研究简化了药物中间体合成路线、缩短了反应时间、提高了反应收率、降低了生产成本、减少了环境污染，在药物中间体的合成方面具有非常大的应用价值。我们将杂环化合物药物中间体的绿色合成工艺与西安科达康医药科技有限公司合作先后开发出 12 个含有苯并呋喃、异吲哚啉和苯并二噁英骨架的抗病毒和抗癌活性的先导化合物，为该公司累计实现销售收入 88.4 万元，创造利润 53.1 万元，节约开支 16.2 万元。

本项目对 Pictet-Spengler 反应进行条件优化，仅仅通过溶剂的转化以及后处理的特殊操作，就实现了 RSL3 和他达那非关键中间体的高收率、高选择性、高纯度的合成。解决了已有方法存在的分离过程复杂，溶剂消耗量大、分离时间长，且分离纯度不高的问题，将有助于促进 RSL3 和他达那非合成工艺的改进，同时为其它具有 Pictet-Spengler 反应参与的药物合成提供借鉴。他达那非关键中间体合成优化工艺被杨凌吉泰药业有限公司采用，2022 年帮助其通过他达那非国内生产上市批准，累计为该公司增加销售收入 192.3 万元，创造利润 108.5 万元，节约开支 25.1 万元。

本项目创新性的以廉价易得的醛及其衍生物为原料，分别与盐酸羟胺反应得到一系列醛肟中间体，然后在叠氮磷酸二苯酯和 1,8-

二氮杂二环十一碳-7-烯作用下，合成一系列腈类化合物，该方法合成工艺简单、反应时间短、产物收率高、底物适用性广(含有供/吸电子基团的芳香醛、杂环芳香醛、脂肪醛)，原料廉价易得，是一种高效绿色合成腈类化合物的新方法。此外，还以仲胺、氧杂环丁-3-酮和三甲基氰硅烷为原料，无需催化剂，“一锅法”合成了腈类化合物，进一步简化了腈类化合物的合成过程，缩短了反应时间，提高了腈类化合物的收率，为腈类化合物的合成提供了一种简便可行的合成方法。运用本项目开发的腈类化合物的合成工艺开发了6个具有抗肿瘤活性的氧杂环丁烷类先导化合物，累计为天津博云生物科技有限公司增加销售收入100余万元。

2. 社会效益

① 提高药物及中间体的合成效率、降低能耗、缩减成本，推行绿色环保合成工艺理念； ② 搭建技术创新平台，开放共享服务行业； ③ 带动产业创新发展，推动地方经济进步； ④培养专业技术人才，强化人才队伍建设。

六、主要知识产权和标准规范等目录

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明专利	具有抗肿瘤活性的 2-甲氧基烟酰胺衍生物制备方法及其用途	中国	ZL2018 1 1566504.4	2021.10.26	4577036	陕西国际商贸学院	刘斌，张爽，仝红娟，唐文强
2	发明专利	用于催化合成查尔酮类化合物的催化剂及其用途	中国	ZL2019 1 0504939.4	2021.10.26	4753666	陕西国际商贸学院	唐文强，高艳蓉，刘斌，仝红娟
3	发明专利	具有抗肿瘤活性的氧杂环丁烷衍生物及其制备方法和应用	中国	ZL2022 1 0074167.7	2023.10.03	6377575	陕西国际商贸学院	仝红娟，刘斌，朱周静，唐文强

4	发明专利	一种腈类化合物的制备方法	中国	ZL2021 1 1254803.6	2023.06.16	6054650	陕西国际商贸学院	朱周静, 刘斌, 唐文强, 仝红娟, 徐小娜
5	实用新型	一种药物合成用分离纯化装置	中国	ZL2020 2 2363867.7	2021.09.17	14210768	陕西国际商贸学院	刘斌, 仝红娟, 徐小娜
6	实用新型	一种具有定量加料机构的化工原料加工用混合装置	中国	ZL 202021519534.2.	2021.04.13	12951214	陕西国际商贸学院	唐文强, 高艳蓉
7	实用新型	用于药物合成的液体导引装置	中国	ZL2021 2 2113259.5	2022.01.18	15545462	陕西国际商贸学院	刘斌, 仝红娟, 唐文强, 朱周静
8	实用新型	一种具有温度监测功能的化工反应釜	中国	ZL2020 2 1517373.3	2021.04.13	12929912	陕西国际商贸学院	刘斌, 徐小娜
9	论文	Green synthesis of ferrocenyl chalcones against triple negative breast cancer	美国	doi.org/10.1016/j.jorganchem.2023.122640	2023, 989:122640	Journal of Organometallic Chemistry	陕西国际商贸学院	Tang W Q, Gao Y R, Tong H J, Xu X N, Zhu Z J, Liu B.
10	论文	Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Novel 5-Aryl Substituted Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-amine Derivatives	美国	doi.org/10.1080/00304948.2021.1968756	2021, 53(6): 528-536	Organic Preparations and Procedures International	陕西国际商贸学院	Liu B, Xu X N, Tong H J, Zhu Z J, Tang W Q, Zhang Y M, Tang C.

## 七、主要完成人

**第1完成人** 刘斌，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责对药物合成过程中的单元反应（例如 Sonogashira 偶联、Claisen 重排、关环反应）工艺研究，开发出了苯并呋喃、异吲哚啉等杂环衍生物的绿色合成工艺。相比传统合成方法，该方法具有操作简便、反应速率快、环境污染小等优点。该类合成工艺研究简化了药物中间体合成路线、缩短了反应时间、提高了反应收率、降低了生产成本、减少了环境污染，在药物中间体的合成方面具有非常大的应用价值。

**第2完成人** 唐文强，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责对药物合成过程中的单元反应（例如羟醛缩合反应、傅克酰化反应等）工艺研究，开发了查尔酮类和  $\alpha$ -羟基膦酸酯类药物中间体的固相研磨合成方法，该反应过程无需反应溶剂参与、工艺简单、反应时间短、产物收率较高，符合绿色合成的要求。

**第3完成人** 仝红娟，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责对药物合成过程中的单元反应（例如 Claisen 重排反应、溴代反应等）工艺研究，开发了苯并二噁英、喹啉等杂环衍生物的合成方法，对结构新颖的苯并二噁英、喹啉衍生物活性分子的合成具有积极作用。

**第4完成人** 高艳蓉，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责对 Pictet-Spengler 反应进行条件优化，仅仅通过溶剂的转化以及后处理的特殊操作，就实现了他达那非关键中间体的高收率、高选择性、高纯度的合成。解决了已有方法存在的分离过程复杂，溶剂消耗量大、分离时间长，且分离纯度不高的问题，促进了他达那非合成工艺的改进，同时为其它具有 Pictet-Spengler 反应参与的药物合成提供借鉴。

**第5完成人** 朱周静，副教授，陕西国际商贸学院。负责以廉价易得的醛及其衍生物为原料，分别与盐酸羟胺反应得到一系列醛肟中间体，然后在叠氮磷酸二苯酯和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯作用下，合成一系列脒类化合物，该方法合成工艺简单、反应时间短、产物收率高、底物适用性广（含有供/吸电子基团的芳香醛、杂环芳香醛、脂肪醛），原料廉价易得，是一种高效绿色合成脒类化合物的新方法。

**第6完成人** 王艳娇，副教授，陕西国际商贸学院。主要参与对药物合成过程中的单元反应（例如 Sonogashira 偶联、Claisen 重排、关环反应）工艺研究，

开发出了嘧啶类杂环衍生物的绿色合成工艺。相比传统合成方法，该方法具有操作简便、反应速率快、环境污染小等优点。该合成工艺研究简化了药物中间体合成路线、缩短了反应时间、提高了反应收率、降低了生产成本、减少了环境污染，在药物中间体的合成方面具有非常大的应用价值。

**第7完成人** 杜漠，副教授，陕西国际商贸学院。主要负责药物合成中间体腈类化合物的新合成工艺开发，合成了一种结构新颖的苯炔前体化合物[5-(甲氧羰基)-2-(三甲基硅)苯基](苯基)碘鎓三氟甲烷磺酸盐，该苯炔前体的合成工艺具有反应条件更温和、后处理简单、反应过程安全、收率高、适合工业化生产等优点，具有潜在的应用前景。

## 八、完成人合作关系说明

完成人刘斌、唐文强、仝红娟、高艳蓉、王艳娇负责基于绿色合成理念，以“简化合成路线、缩短反应时间、提高反应收率、减少环境污染”为目标开发药物中间体的绿色合成工艺的开发及推广，开发出了苯并呋喃、异吲哚啉、苯并二噁英、喹啉等杂环衍生物的绿色合成工艺

完成人朱周静、刘斌、高艳蓉、唐文强、仝红娟负责基于绿色合成理念，以“提高立体选择性、简化分离纯化难度、降低生产成本、减少环境污染”为目标，优化药物的合成工艺。实现了 RSL3 和他达那非关键中间体的高收率、高选择性、高纯度的合成。

完成人朱周静，仝红娟，唐文强，刘斌、杜漠负责基于绿色合成理念，以“选择廉价、低毒、低污染的原料”为目标，开发绿色环保的腈类化合物合成工艺，简化了腈类化合物的合成过程，缩短了反应时间，提高了腈类化合物的收率，为腈类化合物的合成提供了一种简便可行的合成方法。

## 九、主要完成单位排序及贡献、完成单位合作关系

**独立完成单位：陕西国际商贸学院**

1. 负责制定本项目的总体方案、技术路线和实施计划。

2. 开展了对药物合成过程中的单元反应（例如 Sonogashira 偶联、Claisen 重排、关环反应）工艺研究，开发出了苯并呋喃、异吲哚啉、苯并二噁英、喹啉等杂环衍生物的绿色合成工艺。同时，开发了查尔酮类和  $\alpha$ -羟基膦酸酯类药物中间体的固相研磨合成方法。



3. 通过对 Pictet-Spengler 反应的工艺优化，成功开发出简便有效、选择性合成谷胱甘肽过氧化物酶 IV（GPX4）抑制剂 RSL3 关键中间体的 trans-构型和治疗男性勃起功能障碍药物他达那非 trans-构型的关键中间体工艺。解决了现有方法存在的产物分离过程复杂、溶剂消耗量大、分离时间长，且分离纯度不高的问题。

4. 通过羟胺缩合、改进 Strecker 反应、脱水反应，以廉价易得的醛及其衍生物为原料，分别与盐酸羟胺反应得到一系列醛肟中间体，然后在叠氮磷酸二苯酯和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯作用下，合成一系列腈类化合物，解决了现有方法需要使用重金属或过渡金属催化剂，反应条件苛刻（高温、无水环境、反应时间长）、底物适用性有限等问题。

5. 全力支持科研团队与相关企业开展科研合作和技术推广。