

当 · 代 · 有 · 机 · 化 · 学 · 译 · 丛

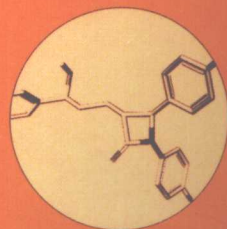
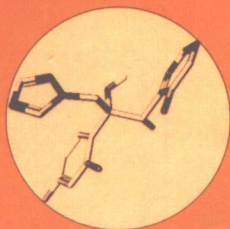
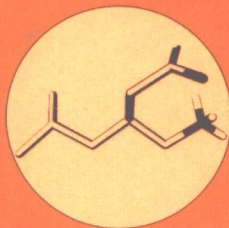
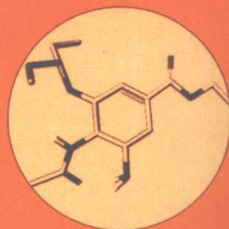
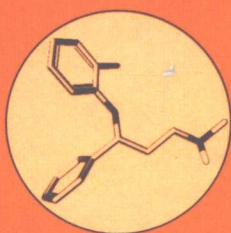
# 新药合成艺术

THE ART OF DRUG SYNTHESIS

原著 [美] DOUGLAS S. JOHNSON

[美] JIE JACK LI

译 药明康德新药开发有限公司



华东理工大学出版社  
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

# 新药合成艺术

## The Art of Drug Synthesis

Douglas S. Johnson [美] 原著  
Jie Jack Li [美] 译  
药明康德新药开发有限公司



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

本书为 Wiley-Interscience 出版公司授权华东理工大学出版社出版的独家简体中文译本,翻印必究。

### 图书在版编目(CIP)数据

新药合成艺术/[美] 约翰逊(Johnson, D. S.),[美] 李(Li, J. J.)原著;药明康德新药开发有限公司译. —上海:华东理工大学出版社,2008. 6

书名原文:The Art of Drug Synthesis

ISBN 978-7-5628-2297-4

I. 新... II. ①约... ②李... ③药... III. 药物-化学合成 IV. TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 057505 号

著作权合同登记号:“图字 09-2007-884 号”

Translation from the English Language edition:

THE ART OF DRUG SYNTHESIS

By Douglas S. Johnson, Jie Jack Li

All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition

Published by Wiley-Interscience

## 新药合成艺术

原 著 / Douglas S. Johnson [美] Jie Jack Li [美]

翻 译 / 药明康德新药开发有限公司

策划编辑 / 荣国斌

责任编辑 / 荣国斌

责任校对 / 李 晔

封面设计 / 王晓迪

出版发行 / 华东理工大学出版社

地址:上海市梅陇路 130 号,200237

电话:(021)64250306(营销部)

传真:(021)64252707

网址:www.hdlgpress.com.cn

印 刷 / 上海长阳印刷厂

开 本 / 787mm×1092mm 1/16

印 张 / 17.5

字 数 / 401 千字

版 次 / 2008 年 6 月第 1 版

印 次 / 2008 年 6 月第 1 次

印 数 / 1—4050 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2297-4/R·17

定 价 / 43.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

## 译者的话

众所周知,现代药物科学的发展为人类的健康和幸福做出了巨大的贡献。药物可以减轻病人的痛苦,改进人们的生活质量,其意义是不言而喻的。药物的研究开发,是一件非常艰苦卓绝的“探险”活动,更是一件需要热情、毅力以及特殊技能与智慧的创造活动。

由于我国原创性新药的研发能力和水平与西方发达国家还有很大的差距,真正原创的新药还屈指可数,因而我们特别需要引进、介绍合适的国外有关药物研发的相关书籍和教材,以培养一批熟悉药物研发全过程及各个环节的专业人才,由美国辉瑞公司的 Douglas S. Johnson 和 Jie Jack Li 编著的《新药合成艺术》是可以作为药物工艺研发类书籍的一个代表作,具有十分重要的学习参考价值。

《新药合成艺术》一书共分十七章。第一章对药物化学在药物研发中的角色进行了细致的分析,介绍了药物研发过程中的困难,药物化学家使用的研究工具,也着重提及了合成化学在药物开发中的作用。第二章的主题是工艺研究。工艺研发是一门学问,更是一门艺术,需要花费许多年甚至毕生精力去钻研掌握。本章作者 N. G. Anderson 撰写过的书籍《Practical Process Research & Development》在欧美乃至整个世界都非常受欢迎。他按照药物研发的流程剖析了为成功放大毒理测试和一期临床研究所需的原料以及为生产二期临床研究及以后所需的原料而应予以考虑的因素,诸如:试剂选择、溶剂选择、单元操作、简单有效的后处理分离方法、通过路线设计及工艺优化来减少三废等等。这些考虑对于一个药物的成功研发上市都是不可或缺、至关重要的。之后的十五章内容讨论了目前治疗与人们生活息息相关的各类疾病最重要的相关药物的合成工艺,其中包括癌症、传染病、心血管、新陈代谢类疾病及中枢神经系统疾病等治疗药。每个章节的作者都是本领域内经验丰富的专家,他们高屋建瓴、深入浅出的阐述很好地概括了当前主流药物的发现过程和这些药物的合成工艺,而且做出了适当的分析和评价。这些已经上市的药物研发过程,无不体现出了非凡的智慧和努力,这个过程更可以看作是一种艺术的创作过程。

药明康德新药开发有限公司自 2000 年成立以来,一直以“变革新药研发、造福人类健康”为使命,目标明确地专注于研药制药、以治病救人为己任、秉持着“仁德为本、济世养生”的原则、致力于建设成为一家能“提供一站式药物研发服务,以提高新药研究成功率、并缩短新药研发时间”的企业。从 2001 年到现在,已经发展成为亚洲规模最大、全球发展最快的新药研发服务企业。并于 2007 年 8 月 9 日成功地在纽约证券交易所上市,这也是国外明确认可“药明康德”医药研究开发实力的表现。2008 年初药明康德(NYSE: WX)

成功收购了美国 AppTec 实验室服务公司。新的药明康德将提供一个全方位的,对生物制药、制药和医疗器械行业来说全新而独特的服务平台,成为一家真正的全球领先的研发服务供应商。

多年来,药明康德致力于把美国及其他国家的先进知识、经验介绍给国内的同行,提高中国新药研发的整体水平。希望我国的药物研发事业能够迅速发展,更上一层楼,药物研究水平能尽快地与国际齐平,成为世界药物研发的新中心,希望我们的人民能够享用高质量的最新药物。《新药合成艺术》一书的翻译是由药明康德科研总裁陈曙辉博士和工艺研发及生产总裁唐苏翰博士带领化学部门高级研究管理人员翻译完成的。药明康德高级研究管理人员优秀的专业知识背景保证了本书的翻译质量,很好地将这本名作完美地介绍给中国读者。本书可以作为药物合成化学及相关专业的高年级学生和研究生学习教材,也是大专院校教师以及从事药物合成和药物合成工艺研究人员的一本较有价值的参考书。“学习学习再学习,才能提高提高再提高!”希望该书的出版能够为国内新药研究专业人才的培养,为国内药物化学的发展有所贡献。

其中药明康德研发部董径超博士负责第一、二章的翻译;丁毅力博士负责第三、四章的翻译;顾虹博士和周盛峰负责第五、六章的翻译;徐艳博士负责第七章的翻译;程鹏博士和王健博士负责第八章的翻译;李金鹏负责第九章的翻译;洪健博士负责第十、十一章的翻译;贺海鹰博士负责第十二、十三章的翻译;高文忠博士负责第十四、十五章的翻译;施一峰主任负责第十六章的翻译;廖文胜博士负责第十七章的翻译;张治柳负责索引部分的翻译。陈琦辉博士,高明博士、高宇博士,李尚丰博士,李宝华博士,梁会珺博士、廖江鹏博士,刘庆生博士,彭宣嘉博士,唐飞宇博士,王聪博士,王福东博士,徐海伟博士,徐卫良博士、许忻博士,许智博士,郑吉富博士,毛彦利,蒋剑峰,姜妮丽,何飞明,季丽,聂娟,任艳,李文春,吴益明,邵娟,邵志军,王河清,韦昌青,赵锋,张宗华,钟传富,张小艳参与了翻译的工作;研发部的陶安平博士、郭劲松博士、吴颢博士等为翻译进行了校验工作。张素娜博士、吴士敏等也在其中做了大量的工作,在此一并表示感谢。

本书由华东理工大学化学系荣国斌教授策划引进并审校,药明康德公司的马汝建博士一直在协调此书的翻译、校对和出版工作,在此表示特别的感谢。

陈曙辉 博士

药明康德新药开发有限公司科研总裁

chen\_shuhui@pharmatechs.com

## 本书作者

- Neal G. Anderson** 7400 Griffin Lane, Jacksonville, Oregon
- Andrew S. Bell** Pfizer Global Research and Development, Sandwich, Kent, United Kingdom
- Victor J. Cee** Amgen, Inc. , Thousand Oaks, California
- Daniel P. Christen** Transtech Pharma, High Point, North Carolina
- David L. Gray** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan
- Peter R. Guzzo** Albany Molecular Research, Inc. , Albany, New York
- Arthur Harms** Bausch and Lomb, Rochester, New York
- Douglas S. Johnson** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan
- Jie Jack Li** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan
- Jin Li** Pfizer Global Research and Development, Groton, Connecticut
- Chris Limberakis** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan
- John A. Lowe, III** Pfizer Global Research and Development, Groton, Connecticut
- Edward J. Olhava** Millennium Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts
- Jeffrey A. Pfefferkorn** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan
- Marta Piñeiro-Núñez** Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
- Stuart B. Rosenblum** Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey
- Larry Yet** Albany Molecular Research, Inc. , Albany, New York
- Po-Wai Yuen** Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, Michigan

## 序

发现对人类疾病有效的药物是人类的重大任务之一。这是一项要求非常高的工作,它不仅需要创造力,广泛的科学知识和坚强的毅力,而且这还是一项非常耗费财力的工作,也没有一个现成的教育能完成新药的研发而不需探索。那些对科学和药物感兴趣的年轻人将在从事新药的研发中不断学习。

在本书中,Douglas S. Johnson, Jie Jack Li 等人深刻而又权威地介绍了药物研发的现状和需求。从事药物化学和合成化学的工作者和研究生将从该书学到许多具有实用价值的知识。书的前两章论述了药物研发的复杂性,对于任何具有潜在的治疗效果的分子必须有适当的途径来发现构效关系,以及由最初的小范围的实验室合成到工艺优化直至成功投入商业生产的许多方面因素。剩下的 15 章是大量关于从化学合成到临床的抗癌、抗感染、抗心血管和代谢方面药物合成的例子。同时,这些章节中的每一章都对通过化学手段将第一代药物的疗效改进到第二代和第三代药物的例子进行了阐述。

作者做了一项有价值的工作,这是他们在药物研发中长期不懈努力所得的成果。由于结果的不确定性以及像完成其他艰巨工作一样需要相当的好运,药物研发具有高度的冒险性。尽管我和别人一样都无法预知将来,但我认为一个药物研发的高产出时代在不远的将来就要到来,原因如下:(1)大量对疾病有效治疗的新靶点被发现。(2)高通量筛选能力及基于生物靶点发现先导化合物能力的增强。(3)日益交叉的合成化学和计算化学技术。

E. J. Corey

# 前 言

我们第一本关于药物合成方面的书《当代新药合成》(Contemporary Drug Synthesis)于 2004 年出版后在化学界获得了好评。<sup>\*</sup> 由于时间和版面上的限制,有很多重要的药物都没有涉及,我们只涉及了 14 个系列最畅销的药物。在准备《新药合成艺术》(这是我们“药物合成”系列丛书中的第二卷)这本书时,我们得到了 16 位药物化学家和工艺研发化学家,还包括 9 个制药公司的帮助。其中一些作者回顾了他们曾经亲身经历的药物研发过程。他们的这些观点对读者认识药物研发的过程是很有启发意义的。

第一章,John Lowe 对于 21 世纪药物化学在药物发现过程中所充当的角色进行了详细的论述。这个综述对初涉药物化学和工艺化学的化学家们了解药物化学家们已取得的成果很有价值。在第二章中,Neal Anderson 总结了他在工艺研发方面的经历。他的观点使对于工艺研发不熟悉的药物化学家们有很好的认识。他们为大多数从事药物化学和合成工艺研究的读者们描绘了这两个领域的巨幅画面。紧接这两章介绍性的章节后,剩余章节按三个主要的治疗领域进行划分:Ⅰ 癌症和感染疾病(共五章),Ⅱ 心血管和代谢方面的疾病(共六章),和Ⅲ 中枢神经系统疾病(共四章)。

我们感谢辉瑞制药公司的 Susan Hagen 和 Perek Pflum,Michigan 大学的 John Matgomery 教授和他的学生 Ryan Baxter,Christa Chrovian 和 Hasnain A. Malik 校对手稿。感谢 Jared Milbank 帮助对主题索引进行的对比。

我们欢迎大家批评指正。

**Douglas S. Johnson**

**Jie Jack Li**

Ann Arbor, Michigan

April 2007

---

<sup>\*</sup> 注:该书中文版已由华东理工大学出版社于 2005 年出版。

# 目 录

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| <b>第一章 药物化学在药物研发过程中所充当的角色</b> .....     | 1  |
| John A. Lowe, III                       |    |
| 1.1 简介 .....                            | 1  |
| 1.2 药物研发过程中的困难 .....                    | 1  |
| 1.3 药物化学的工具 .....                       | 2  |
| 1.3.1 硅模型 .....                         | 2  |
| 1.3.2 基于结构的药物设计(SBDD) .....             | 3  |
| 1.4 合成化学在药物研发中的作用 .....                 | 6  |
| 参考文献 .....                              | 7  |
| <b>第二章 工艺研究:多贵?多快?</b> .....            | 11 |
| Neal G. Anderson                        |    |
| 2.1 简介 .....                            | 11 |
| 2.2 为成功放大毒理研究和 I 期临床原料药生产工艺需考虑的因素 ..... | 14 |
| 2.3 II 期临床及以后所需原料药生产工艺需考虑的因素 .....      | 15 |
| 2.3.1 试剂选择 .....                        | 17 |
| 2.3.2 溶剂选择 .....                        | 17 |
| 2.3.3 单元操作 .....                        | 19 |
| 2.3.4 发展简单、高效和适用的后处理及分离方法 .....         | 21 |
| 2.3.5 物理性状的重要性 .....                    | 22 |
| 2.3.6 通过路线设计与工艺优化减少尾气排放 .....           | 23 |
| 2.4 小结 .....                            | 25 |
| 参考文献 .....                              | 26 |

## I 癌症及传染病

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b>第三章 治疗乳腺癌的芳香化酶抑制剂</b> ..... | 31 |
| Jie Jack Li                    |    |
| 3.1 绪论 .....                   | 31 |

|            |                                        |           |
|------------|----------------------------------------|-----------|
| 3.2        | 依西美坦(Exemestane)的合成                    | 34        |
| 3.3        | 阿那曲唑(Anastrozole)的合成                   | 35        |
| 3.4        | 来曲唑(Letrozole)的合成                      | 36        |
|            | 参考文献                                   | 37        |
| <b>第四章</b> | <b>喹诺酮抗生素</b>                          | <b>39</b> |
|            | Chris Limberakis                       |           |
| 4.1        | 绪论                                     | 39        |
| 4.1.1      | 作用机理                                   | 44        |
| 4.1.2      | 耐药模式                                   | 44        |
| 4.1.3      | 构效关系(SAR)和结构-毒性关系(STR)                 | 44        |
| 4.1.4      | 药代动力学                                  | 45        |
| 4.1.5      | 合成路线                                   | 46        |
| 4.2        | 左氟沙星(Levofloxacin)                     | 47        |
| 4.3        | 莫西沙星(Moxifloxacin)                     | 56        |
| 4.4        | 吉米沙星(Gemifloxacin)                     | 59        |
| 4.5        | 加雷沙星(Garenoxacin, T-3811):一个有前景的临床候选新药 | 63        |
|            | 参考文献                                   | 66        |
| <b>第五章</b> | <b>三唑类抗真菌药</b>                         | <b>71</b> |
|            | Andrew S. Bell                         |           |
| 5.1        | 绪论                                     | 72        |
| 5.2        | 伊曲康唑(Itraconazole, Sporanox®)的合成       | 74        |
| 5.3        | 氟康唑(Fluconazole, Diflucan®)的合成         | 76        |
| 5.4        | 伏立康唑(Voriconazole, Vfend®)的合成          | 78        |
| 5.5        | 福司氟康唑(Fosfluconazole, Prodif®)的合成      | 80        |
|            | 参考文献                                   | 81        |
| <b>第六章</b> | <b>非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂</b>                 | <b>83</b> |
|            | Arthur Harms                           |           |
| 6.1        | 绪论                                     | 83        |
| 6.2        | 奈韦拉平(Nevirapine)的合成                    | 85        |
| 6.3        | 依法韦恩茨(Efavirenz)的合成                    | 86        |
| 6.4        | 德拉维拉丁甲磺酸盐(Delavirdine Mesylate)的合成     | 90        |
|            | 参考文献                                   | 92        |

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 第七章 抗流感的神经氨酸苷酶抑制剂 .....                               | 95  |
| Douglas S. Johnson and Jie Jack Li .....              |     |
| 7.1 绪论 .....                                          | 95  |
| 7.1.1 瑞乐沙®(Relenza®) .....                            | 97  |
| 7.1.2 特敏福®(达菲, Tamiflu) .....                         | 97  |
| 7.2 奥司他韦磷酸盐(Oseltamivir Phosphate, Tamiflu®)的合成 ..... | 98  |
| 7.3 扎那米韦(Zanamivir, Relenzaw®)的合成 .....               | 109 |
| 参考文献 .....                                            | 112 |

## II 心血管及新陈代谢类疾病

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 第八章 过氧化物酶增生的活性受体(PPAR)对Ⅱ型糖尿病的作用 ..... | 117 |
| Jin Li .....                          |     |
| 8.1 绪论 .....                          | 117 |
| 8.1.1 胰岛素 .....                       | 119 |
| 8.1.2 磺基脲类药 .....                     | 119 |
| 8.1.3 瑞格列萘(Meglitinides) .....        | 119 |
| 8.1.4 双胍类药 .....                      | 119 |
| 8.1.5 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 .....        | 119 |
| 8.1.6 噻唑啉二酮 .....                     | 120 |
| 8.2 罗格列酮(Rosiglitazone)的合成 .....      | 121 |
| 8.3 匹格列酮(Pioglitazone)的制备 .....       | 122 |
| 8.4 莫格他唑(Muraglitazar)的制备 .....       | 123 |
| 参考文献 .....                            | 125 |

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 第九章 治疗高血压的血管紧张素 AT <sub>1</sub> 受体拮抗剂 ..... | 129 |
| Larry Yet .....                             |     |
| 9.1 绪论 .....                                | 130 |
| 9.2 氯沙坦钾盐(Losartan Potassium) .....         | 132 |
| 9.2.1 氯沙坦钾盐简介 .....                         | 132 |
| 9.2.2 氯沙坦钾盐的合成 .....                        | 132 |
| 9.3 缬沙坦(Vasartan) .....                     | 134 |
| 9.3.1 缬沙坦简介 .....                           | 134 |
| 9.3.2 缬沙坦的合成 .....                          | 135 |
| 9.4 依贝沙坦(Irbesartan) .....                  | 135 |

|       |                                                  |     |
|-------|--------------------------------------------------|-----|
| 9.4.1 | 依贝沙坦简介 .....                                     | 135 |
| 9.4.2 | 依贝沙坦的合成 .....                                    | 136 |
| 9.5   | 坎地沙坦酯(Candesartan Cilexetil) .....               | 136 |
| 9.5.1 | 坎地沙坦酯简介 .....                                    | 136 |
| 9.5.2 | 坎地沙坦酯的合成 .....                                   | 136 |
| 9.6   | 奥美沙坦酯(Olmesartan Medoxomil) .....                | 137 |
| 9.6.1 | 奥美沙坦酯简介 .....                                    | 137 |
| 9.6.2 | 奥美沙坦酯的合成 .....                                   | 137 |
| 9.7   | 依普罗沙坦甲磺酸盐(Eprosartan Mesylate) .....             | 138 |
| 9.7.1 | 依普罗沙坦甲磺酸盐简介 .....                                | 138 |
| 9.7.2 | 依普罗沙坦甲磺酸盐的合成 .....                               | 138 |
| 9.8   | 替米沙坦(Telmisartan) .....                          | 139 |
| 9.8.1 | 替米沙坦简介 .....                                     | 139 |
| 9.8.2 | 替米沙坦的合成 .....                                    | 139 |
|       | 参考文献 .....                                       | 140 |
| 第十章   | 治疗高血压症的主要 ACE 抑制剂 .....                          | 143 |
|       | Victor J. Cee, Edward J. Olhava .....            |     |
| 10.1  | 绪论 .....                                         | 144 |
| 10.2  | 依那普利马来酸盐(Enalapril Maleate, Vasotec®)的合成 .....   | 146 |
| 10.3  | 赖诺普利(Lisinopril)的合成 .....                        | 147 |
| 10.4  | 喹那普利(Quinapril)的合成 .....                         | 148 |
| 10.5  | 苯那普利(Benazepril)的合成 .....                        | 150 |
| 10.6  | 雷米普利(Ramipril)的合成 .....                          | 152 |
| 10.7  | 福辛普利钠(Fosinopril Sodium)的合成 .....                | 154 |
|       | 参考文献 .....                                       | 157 |
| 第十一章  | 治疗高血压症的二氢吡啶类钙通道阻滞剂 .....                         | 159 |
|       | Daniel P. Christen .....                         |     |
| 11.1  | 绪论 .....                                         | 160 |
| 11.2  | 硝苯地平(Nifedipine, Adalat®)的合成 .....               | 162 |
| 11.3  | 非洛地平(Felodipine, Plendil®)的合成 .....              | 163 |
| 11.4  | 氨氯地平苯磺酸盐(Amlodipine Besylate, Norvasc®)的合成 ..... | 164 |
| 11.5  | 阿折地平(Azelnidipine, Calblock®)的合成 .....           | 165 |
|       | 参考文献 .....                                       | 166 |

|                                   |                                             |     |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|-----|
| 第十二章                              | 第二代 HMG-CoA 还原酶抑制剂 .....                    | 169 |
|                                   | Jeffrey A. Pfefferkorn .....                |     |
| 12.1                              | 绪论 .....                                    | 169 |
| 12.2                              | 氟伐他汀(Fluvastatin, Lescol®)的合成 .....         | 171 |
| 12.3                              | 罗素他汀(Rosuvastatin, Crestor®)的合成 .....       | 174 |
| 12.4                              | 匹伐他汀(Pitavastatin, Livalo®)的合成 .....        | 177 |
|                                   | 参考文献 .....                                  | 181 |
| 第十三章                              | 胆固醇吸收抑制剂:依泽替米贝(Ezetimibe, Zetia®) .....     | 183 |
|                                   | Stuart B. Rosenblum .....                   |     |
| 13.1                              | 绪论 .....                                    | 183 |
| 13.2                              | 发现依泽替米贝 .....                               | 184 |
| 13.3                              | 依泽替米贝的合成 .....                              | 187 |
|                                   | 参考文献 .....                                  | 195 |
| <br><b>III 中枢神经系统疾病用药</b><br><br> |                                             |     |
| 第十四章                              | 用于治疗抑郁症的双重选择性的复合胺及降肾上腺素再吸收抑制剂(SSNRIs) ..... | 199 |
|                                   | Marta Piñeiro-Núñez .....                   |     |
| 14.1                              | 绪论 .....                                    | 200 |
| 14.2                              | 文拉法辛盐酸盐(Venlafaxine hydrochloride)的合成 ..... | 203 |
| 14.3                              | 米那普仑(Milnacipran)的合成 .....                  | 205 |
| 14.4                              | 度洛西汀(Duloxetine)的合成 .....                   | 207 |
|                                   | 参考文献 .....                                  | 212 |
| 第十五章                              | 治疗失眠症的 GABA <sub>A</sub> 受体激动剂类药物 .....     | 215 |
|                                   | Peter R. Guzzo .....                        |     |
| 15.1                              | 绪论 .....                                    | 216 |
| 15.2                              | 唑吡坦(Zolpidem)的合成 .....                      | 217 |
| 15.3                              | 扎来普隆(Zaleplon)的合成 .....                     | 218 |
| 15.4                              | 右佐匹克隆(Eszopiclone)的合成 .....                 | 219 |
| 15.5                              | 茚地普隆(Indiplon)的合成 .....                     | 221 |
|                                   | 参考文献 .....                                  | 222 |
| 第十六章                              | $\alpha_2\delta$ 配体 .....                   | 225 |
|                                   | Po-Wai Yuen .....                           |     |

|                                |                                          |     |
|--------------------------------|------------------------------------------|-----|
| 16.1                           | 绪论 .....                                 | 225 |
| 16.2                           | 加巴喷丁(Gabapentin)的合成 .....                | 226 |
| 16.3                           | 普瑞巴林(Pregabalin)的合成 .....                | 232 |
|                                | 参考文献 .....                               | 237 |
| 第十七章 治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的药物 ..... |                                          | 241 |
| David L. Gray .....            |                                          |     |
| 17.1                           | 绪论 .....                                 | 241 |
| 17.1.1                         | 兴奋剂与非兴奋剂 .....                           | 242 |
| 17.2                           | 安非他明(Amphetamine)的合成 .....               | 244 |
| 17.2.1                         | <i>d</i> -和 <i>l</i> -安非他明的药物动力学性质 ..... | 245 |
| 17.2.2                         | <i>d</i> -和 <i>l</i> -安非他明的手性合成 .....    | 246 |
| 17.3                           | 哌醋甲酯(Methylphenidate)的合成 .....           | 247 |
| 17.3.1                         | 哌醋甲酯的剂型 .....                            | 249 |
| 17.3.2                         | 哌醋甲酯的手性合成 .....                          | 250 |
| 17.4                           | 阿托西汀(Atomoxetine)的合成 .....               | 252 |
|                                | 参考文献 .....                               | 256 |
| 索引 .....                       |                                          | 260 |

# 第一章 药物化学在药物研发过程中所充当的角色

John A. Lowe, III

## 1.1 简介

本卷书旨在向大家展示众多化学家的努力劳动成果,正是他们用自己的能力去驾驭合成化学和药物化学并最终使得他们能发现新药。与合成化学一样,药物化学也是一门科学与艺术相结合的学问。需要人们有全面的知识来搜集和处理大量的化学与生物方面的数据,需要人们有选择目标的直觉,以及有设计和合成目标分子的相关知识。最重要的是当遇到难以解决的问题时,它需要创造和坚持相平衡才能成功地将一个药物投入市场。

在过去的几十年中药物化学的研究工具有了巨大的改变,而且至今仍然在变化。大部分药物化学家们一旦进入制药工业,就需要花费许多年不断尝试来学习怎样使用这些工具。在药物研发过程中,药物化学家不断重新定义他们自己的角色,因为工业界一直在努力寻找一个成功范例来实现对发现新药物的较高预期。但显而易见的是,虽然这个新范例能被发现,合成化学和药物化学仍将继续起到一个极其重要的作用。正如这一卷部分章节中所指出的,成功地合成药物是药物研发的首要步骤。药物化学包括设计和合成新的化合物,紧接着是评估生物测试的结果并得到一个新的假设,藉此作为进一步分子设计和合成的基础。本章将讨论对于上市药物合成中合成化学和药物化学在药物研发过程中所充当的角色。

## 1.2 药物研发过程中的困难

虽然药物化学中使用的工具已经有了相当大的发展(将在下面讨论),但由于相当程度上上市药物的缺乏,在研发一个新药物过程中所遇到的困难已经远远超过了这一进步。谈及其中的一些困难,例如公众媒体带来的外部压力以及由于股市的影响都不是本文中

所要讨论的。相反,我们要讨论的是科学家们可控制的因素对药物研发的影响。

药物化学家被分配到一个新项目时所面临的第一个挑战是阅读有关生物学文献及相关基本原理。与生物学方面的同事相互协作以及对生物学的理解,对于提出新假设以及发现新目标是非常重要的。鉴于现今生物序列复杂性的增加,可以获得越来越多信息,但是若与化学相结合则需要对生物学方面有很好的理解。这个复杂性既与临床效果有关的生物目标体内测试有关,又与副产物体外活性的选择性测试相关。另外一些相同的因素存在于药物研发过程中复杂性的不断增加,例如 ADME(吸收,分布,代谢和排泄)和安全性,总结在表 1.1 中。

表 1.1 药物化学家考虑的重要因素

| 体外目标  | 体外筛选 <sup>a</sup>                   | 物理性质                                | 体内                 | 安全性                                |
|-------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| 初步化验  | 微粒稳定性(鼠、人)                          | 五原则                                 | 功能                 | Ames 试验                            |
| 全细胞测试 | 肝细胞稳定性(鼠、人)                         | 硅中的 ADME <sup>a</sup><br>(参见 1.3.1) | 动物行为模式<br>(疗效)     | 微核试验                               |
| 功能性测试 | 色素 P450 培养基                         | 溶解性                                 | PK/PD <sup>c</sup> | HERG <sup>d</sup> IC <sub>50</sub> |
| 选择性测试 | 色素 P450 抑制剂                         | 结晶性(熔点,稳定的晶形)                       |                    | P450 诱导                            |
|       | 渗透性                                 |                                     |                    | 广泛的配体筛选                            |
|       | 转运外排<br>(e. g., P-gp <sup>b</sup> ) |                                     |                    | 其他(视课题而定)                          |
|       | 蛋白结合                                |                                     |                    |                                    |

<sup>a</sup> 吸收、分布、代谢和消除; <sup>b</sup> P-糖蛋白; <sup>c</sup> 药代动力学/药效学; <sup>d</sup> 抑制 50% 人类 HERG 基因编码的延迟整流钾通道功能的浓度。

读者可以参考一篇很好的生物方面的综述,其中讲述了这些生物学测试,以及这些测试是如何运用于典型的药物研发过程的(Lin et al., 2003)。用于解决这些困难的工具主要可分为两类,用硅模型和以结构为基础的药物设计,这些将在 1.3.1 和 1.3.2 中介绍。显而易见的是,最终困难是体内有效性和安全的活性数据,它通常决定一个化合物是否可以进一步用于临床评估。

## 1.3 药物化学的工具

### 1.3.1 硅模型

为了克服研发新药所遇到的诸多困难,药物化学家必须专注于合成那些具有类

似药物性质的化合物。一种用来帮助化学家设计准药物分子的工具就是利用了这些分子的物理性质,这些性质是能被化学家所掌握的。这是由 Chris Lipinski 所制定的规则,有时我们也称作“5 原则”,描述了化学家应该掌握的具有类似药物性质的分子所具有的特点(Lipinski et al., 2001)。5 原则表明具有相似药物性质的分子显示出四个重要的性质,每个性质都和数字 5 有关(相对分子质量 $<500$ ;亲油指数  $cLogP < 5$ ;氢键供体 $<5$ ;氢键受体 $<10$ )。5 原则可以被应用到各个方面,包括从药物研发的早期化合物库的设计到最终用于对筛选出来的先导化合物开发的微调过程。把微粒体的稳定性和吸收/排放等性质同 5 原则的特征联系起来,我们就会发现很多特征对于这方面的改善有着很重要的作用。

和其他好的模型一样,5 原则是从成百上千个上市药物中得到的数据总结而来。利用更加具体的数据,针对药物研发过程中出现的每一个困难开发出相应的模型(一些概括全面的综述,可以参见 Beresford et al., 2004; van de Waterbeemd and Gifford, 2003; Winkler, 2004)。这些模型包括溶解性模型(Cheng and Merz, 2003; Hou et al., 2004; Liu and So, 2001)、吸收性/渗透性模型(Bergstroem, 2005; Stenberg et al., 2002)、生物利用度模型(Stoner et al., 2004)、大脑渗透模型(Abbott, 2004; Clark, 2003)和细胞色素 P450 契合模型(de Graaf et al., 2005)。最近,细胞色素 P450 酶 3A4(Tickle et al., 2005)和 2D6(Rowland et al., 2006)的溶液晶体 X-射线使得基于结构的药物设计得到应用(见下所述),从而使得与这些具有代谢作用的酶的交互作用降到最低。解决安全问题的模型,例如基因毒性(Snyder et al., 2004)和 HERG(*human ether a-go-go related-gene*)交互作用(由于 QT 延长导致心血管方面的副反应)(Aronov, 2005; Vaz and Rampe, 2005)的模型也正陆续开发。虽然这么多硅模型为解决新药研发过程中的困难提供了较好的解决办法,但是这些模型的建立过程需要提供可靠的数据。好的模型,通常是那些只为某个单个项目建立的、并且所用数据仅来自那些专为这个特定项目制备的化合物。

在药物设计中,为了筛选真实的或者虚拟的化合物库,上述的模型既可单独使用也可与基于结构的药物设计联合使用(见 1.3.2)。化合物库设计的改进连同更高效的化合物库的合成和筛选技术为我们节省了大量时间和成本。化合物库技术的进步加快了我们通过外包(Goodnow, 2001)这一新的资源来促成库的更新。美国及海外的合同研究组织(CROs)提供了很多合成方面的服务,比如合成文献中的标准样品、合成用来制备化合物库的药物模板和单体以及合成化合物库(D'Ambra, 2003)。上述这些可以使得本土的药物化学家从常规的合成化学中解脱出来,从而可以集中精力设计和合成更多具有新的构效关系的化合物。关于成功研发新药的整个过程的概述,见文献“Lombardino 和 Lowe 2004”。

### 1.3.2 基于结构的药物设计(SBDD)

在过去的二十年中,SBDD(Structure-Based Drug Design)的发展稳步前进,已成