

YAO WU HE CHENG SHI JI

药物合成 设计

主编 张万年



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

药物合成设计

主 编 张万年
副主编 盛春泉
编 委 姚建忠 缪震元

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物合成设计/张万年主编. —上海: 第二军医大学出版社, 2010. 6

ISBN 978-7-5481-0011-9

I. ①药… II. ①张… III. ①药物化学-有机合成-设计 IV. TQ460.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 019814 号

出版人 石进英
责任编辑 尹 茶

药物合成设计

主 编 张万年

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码: 200433

发行科电话/传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏南通印刷总厂有限公司印刷

开本: 787×1092 1/16 印张: 25.75 字数: 641 千字

2010 年 6 月第 1 版 2010 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-0011-9/T·032, Q·027

定价: 75.00 元

前 言

化学药物的设计与合成是现代药物研究与生产的一项最重要的核心技术。一个好的药物分子设计方案或含量极微的天然先导化合物,如果不能用化学方法合成出来,那就什么研究也开展不了。一个很好的候选药物即便可以合成出来,但如果成本太高难以实现产业化生产,还是不能成为药物。市场上非常畅销的药物,如果生产厂家很多,市场竞争会十分激烈,这时先进的低成本合成工艺就成为生产企业的生命线。因此,对于药物研究、生产或相关技术服务的从业人员来说,熟练地掌握药物合成设计技术是必不可少的至胜法宝。

药物化学合成技术的发展经历了一个非常漫长曲折的历史进程,长期以来一直被人们视为一种复杂而又高深莫测的技术。化学大师 Woodward 的维生素 B₁₂ 全合成把复杂化合物的合成技术作为一种艺术最完美地展现在世人面前,又由当代最著名的化学家 Corey 把化学合成由艺术转变成为科学,他综合运用有机化学理论、化学反应知识、各种先进的合成技术和计算机技术,创立了反合成分析法,为药物合成设计奠定了坚实的基础。

本书就是从这项近代发展起来的反合成分析法入手,系统地讲述了反合成分析法的基本规则、原理和策略,并通过展示大量目标化合物的合成设计实例,重点介绍了反合成分析法进行药物合成设计的基本步骤、主要手段和运用技巧。药物合成设计中最常遇到、也是最难解决的技术问题是化学反应的选择性控制和手性合成技术,本书针对这两项技术单列两章作了系统的阐述。对于同一个目标化合物用反合成分析法可以设计出多条合成路线,如何正确的评价与选择一条最理想的合成路线至关重要,为此本书设立专门章节讲述了合成路线评价的原则与标准。为了使读者加深对反合成分析方法的理解,并能够把学到的合成设计技术熟练地应用于药物合成设计工作中去,本书在最后一章又详细介绍

了 49 个典型的现代药物合成设计的实例,使读者通过这些实例的研读获得药物合成设计的感性认识与经验。

本书既系统地阐明了合成设计的共性规则,又详细讲述了许多个性特色设计的技巧和药物合成设计的实例;既收集了合成设计研究长期积累的大量基础知识,又充分反映了近年来合成设计的主要研究成果,理论与实践结合十分紧密。因此,本书是药学专业和有机化学专业研究生、本科生的一部很好的教材,同时也可以作为从事药物合成专业的技术人员指导合成设计的非常实用的参考书。

编者
2010 年 2 月

目 录

第一章 药物合成设计概论	(1)
第一节 药物合成设计概述	(2)
一、化学合成设计的发展史	(2)
二、化学合成发展趋势	(5)
三、药物合成设计新技术	(7)
四、药物合成设计主要任务	(12)
五、药物合成设计主要策略	(13)
第二节 目标分子考察	(16)
一、结构对称性分析	(16)
二、重复结构的分析	(18)
三、目标分子化学反应性	(19)
四、类似物合成借鉴	(20)
五、仿生物合成借鉴	(20)
六、优先转化的结构	(21)
七、特殊的结构类型	(21)
第二章 反合成分析法	(23)
第一节 反合成分析的常用术语和主要手段	(23)
一、反合成分析常用术语	(23)
二、反合成分析主要手段	(26)
第二节 一基团切断	(33)
一、醇及其衍生物的合成设计	(33)
二、烯烃的合成设计	(37)
三、芳香酮的合成设计	(39)
四、羧酸及其衍生物的合成设计	(40)
五、饱和烃的合成设计	(43)
第三节 二基团切断	(45)
一、 β -羟基羰基化合物的合成设计	(45)
二、 α,β -不饱和羰基化合物的合成设计	(47)
三、1,3-二羰基化合物的合成设计	(51)
四、1,5-二羰基化合物的合成设计	(57)
第四节 非逻辑切断	(62)
一、1,2-二氧化合物的合成设计	(63)

二、1,4-二氧化合物的合成设计	(78)
三、1,6-二羰基化合物的合成设计	(85)
第五节 杂原子化合物合成设计	(89)
一、醚类化合物的合成设计	(89)
二、胺类化合物的合成设计	(90)
第六节 环状化合物的合成设计	(97)
一、三元环的合成设计	(97)
二、四元环的合成设计	(105)
三、五元环的合成设计	(110)
四、六元环的合成设计	(113)
第七节 杂环化合物的合成设计	(124)
一、饱和杂环的合成设计	(124)
二、芳香杂环的合成设计	(129)
第三章 手性合成设计	(152)
第一节 手性合成概述	(152)
一、手性合成常用术语	(152)
二、手性合成设计的三大策略	(155)
第二节 手性拆分	(155)
一、直接结晶拆分法	(155)
二、化学拆分法	(157)
三、生物拆分法	(158)
四、色谱拆分法	(159)
五、包络拆分法	(160)
第三节 基于“手性源”的合成设计	(160)
一、常见的“手性源”化合物	(160)
二、以氨基酸作为“手性源”的合成设计	(162)
三、以有机酸作为“手性源”的合成设计	(165)
四、以胺基醇作为“手性源”的合成设计	(166)
五、以糖作为“手性源”的合成设计	(167)
第四节 基于不对称合成反应的合成设计	(168)
一、手性环氧化物的合成设计	(169)
二、手性1,2-二醇和手性 β -胺基醇的合成设计	(172)
三、基于不对称氢化反应和还原反应的合成设计	(175)
四、生成不对称碳碳键的合成设计	(178)
第四章 药物合成设计中的选择性控制	(186)
第一节 选择性的定义和分类	(186)
一、选择性的定义	(186)

二、选择性的分类	(186)
第二节 选择性控制方法	(190)
一、反应底物的选择性控制	(190)
二、反应试剂和条件的选择性控制	(191)
三、反应位点的选择性控制	(213)
四、官能团的选择性保护	(222)
第五章 药物合成路线的评价和选择	(288)
第一节 合成路线评价的原则和标准	(288)
第二节 合成路线效率评价指标	(289)
一、反应步骤和总收率	(289)
二、原料和试剂	(298)
三、合成操作和安全性	(298)
四、反应安排	(299)
五、绿色化学合成	(300)
第六章 新药反合成分析实例	(309)
一、神经系统药物	(309)
1. 帕罗西汀	(309)
2. 利培酮	(311)
3. 富马酸喹硫平	(312)
4. 齐拉西酮	(314)
5. 右哌甲酯	(315)
6. 艾司西酞普兰	(316)
7. 度洛西汀	(318)
8. 阿立哌唑	(323)
9. 普瑞巴林	(324)
二、心血管系统药物	(325)
1. 氯吡格雷	(325)
2. 兰地洛尔	(327)
3. 盐酸考尼伐坦	(328)
4. 西他塞坦钠	(330)
5. 雷诺嗪	(331)
6. 莫扎伐普坦	(333)
三、呼吸系统药物	(334)
1. 沙美特罗	(334)
2. 孟鲁司特钠	(336)
3. 酒石酸阿福特罗	(338)
四、非甾体类消炎药	(340)
1. 罗非昔布	(340)
2. 帕瑞昔布钠	(341)

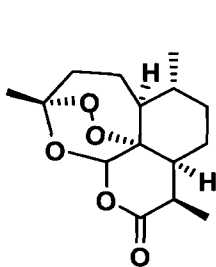
3. 罗美昔布	(342)
五、抗肿瘤药	(344)
1. 来曲唑	(344)
2. 阿那曲唑	(345)
3. 拓扑替康	(346)
4. 吉非替尼	(347)
5. 盐酸埃洛替尼	(349)
6. 培美曲唑二钠盐	(350)
7. 尼罗替尼水合盐酸盐	(352)
8. 拉帕替尼	(354)
六、抗过敏药	(356)
1. 西替利嗪	(356)
2. 非索非那定	(358)
3. 盐酸依匹斯汀	(360)
4. 富马酸卢帕他定	(361)
七、抗糖尿病药	(364)
1. 罗格列酮	(364)
2. 米格列奈钙二水合物	(365)
八、抗菌药	(366)
1. 环丙沙星	(366)
2. 左氟沙星	(367)
3. 莫西沙星	(371)
4. 加雷沙星	(374)
5. 利奈唑酮	(377)
九、抗真菌药	(379)
1. 依柏康唑	(379)
2. 福司氟康唑	(380)
十、抗病毒药	(382)
1. 奈韦拉平	(382)
2. 磷酸奥司他韦	(383)
十一、治疗尿失禁药物	(392)
1. 琥珀酸索非那新	(392)
2. 咪达那新	(394)
十二、其他药物	(395)
1. 西地那非	(395)
2. 霉酚酸钠	(397)
3. 伐仑克林酒石酸盐	(399)

第一章 药物合成设计概论

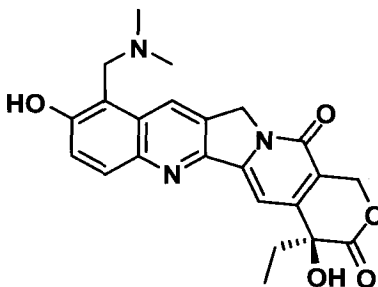
目前世界上常用的数千种药物中,小分子的合成药物一直占据着国际医药市场的主导地位。由于小分子合成药物具有安全有效、性质稳定、价格低廉等优点,合成药物成为当代药物研究开发的主攻方向,药物合成技术的重要性自然在药物研究过程中突显出来。合成技术解决不了,再好的药物设计方案也实现不了;合成工艺落后,再好的药物也会在激烈的市场竞争中落败下来。

药物合成设计是药物合成研究的一项最重要的技术。掌握了这项技术,设计人员就能综合运用化学反应原理和化学反应基本规律、依据已有的化学反应积累、有机合成的策略与经验,按照药物合成的目的要求,最科学、巧妙地设计出最佳的化学合成路线。

对于药物合成的初学者来说,他们一定会认为药物合成太复杂、太深奥,但是任何复杂的事物都是可以分解成一个个简单问题的,药物合成设计这门课程就是要教大家学会把复杂的目标化合物结构剖析成为简单易得的化学试剂的本领。他们还会觉得药物合成反应琢磨不定、太难记,但是任何事物都是有它的规律性的,药物合成设计这门课程就是要给大家讲述一些药物合成设计的共性规律。比如青蒿素和拓扑替康这两个药物,当你看到它们时,一定会觉得化学结构太复杂,合成难度太大,简直不知从何入手。但是当你熟练掌握了药物合成设计这门技术后,你就很容易从复杂的化合物结构中找出简单明了的共性规律,按照这些规律就可以将复杂的目标化合物推导出简单的起始反应试剂,一条科学合理的合成路线就应运而生。当你掌握了这种解决问题的本领后,一种对合成设计极其浓厚的兴趣就会油然而起,你会为你学到了一种技能、掌握了一个窍门而感到高兴,你会为你攻克一个个过去不知如何下手的药物合成难题而自豪,这种成功的喜悦与快乐是非常特殊且难以形容的。



青蒿素



拓扑替康

药物合成设计有三大作用:天然产物的全合成与结构优化、全新设计化合物的合成、药物合成工艺的优化。药物合成工艺优化的主要作用,一是降低成本、提高市场竞争力(仿制药物);二是避开工艺专利保护,开辟新的合成路线。

药物合成设计的特点是富有创新性与挑战性。创新性主要体现在化合物的创新、合成路线创新、化学反应创新、工艺条件创新四个方面;挑战性主要因为化学反应理论高深莫测、

随着新反应的不断发现,合成技巧不断积累,化学反应理论也不断有新的突破。人们对合成已不再满足于合成出一个化合物,而更加注重于合成的技巧,因此合成也就变成了一门艺术,一个产业。1917年 Robinson 发明了托品醇三步合成法(图 1-2),这在当时是合成反应与技术研究的重大突破,标志着化学合成艺术时期的开始,但在其早期阶段还只能合成一些简单化合物。

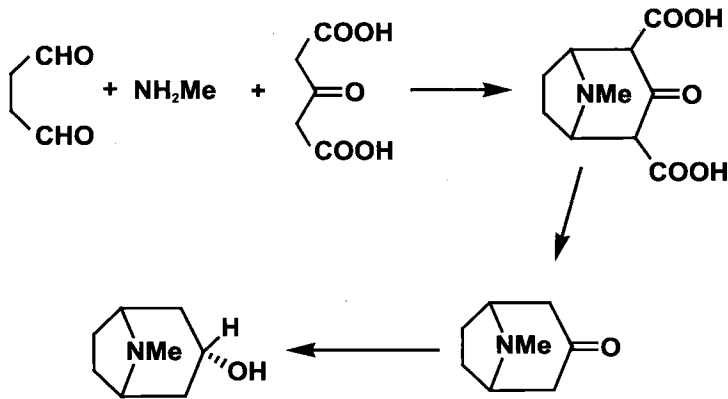
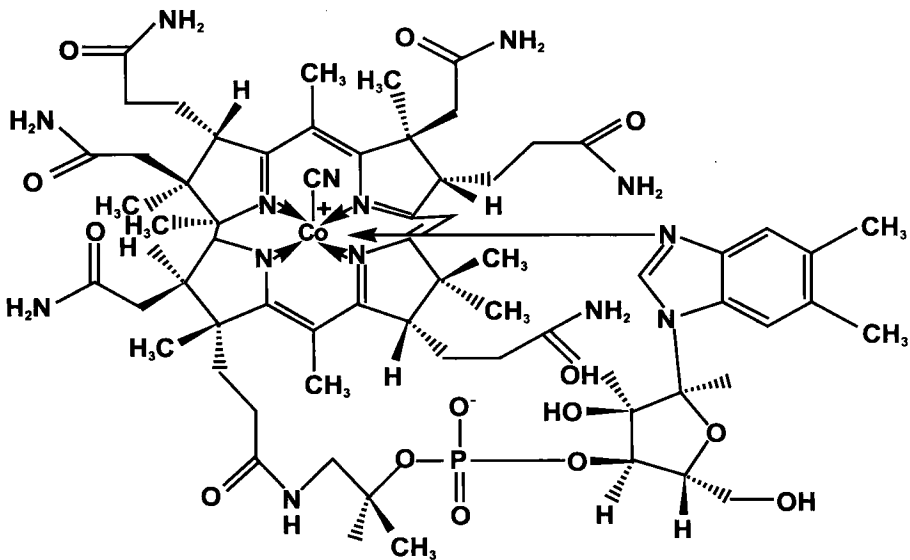


图 1-2 托品醇三步合成法

1951年 Robinson 成功地设计合成出甾体多环分子(图 1-3),推动了简单化合物合成逐步过渡到复杂化合物合成的发展,相继合成出许多复杂结构类型的化合物,其中对药物合成研究贡献最大的是甾体激素类药物的合成研究。维生素 B₁₂的合成成功堪称为那个时期合成艺术的巅峰。

维生素 B₁₂是一个结构十分复杂的化合物,它的全合成难度很大,其关键的中间体——钴胺酸,在钴原子的周围有 11 个手性碳原子,全合成需要 95 步,理论推算应产生 2 048 个异



维生素 B₁₂ 的结构式(C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P)

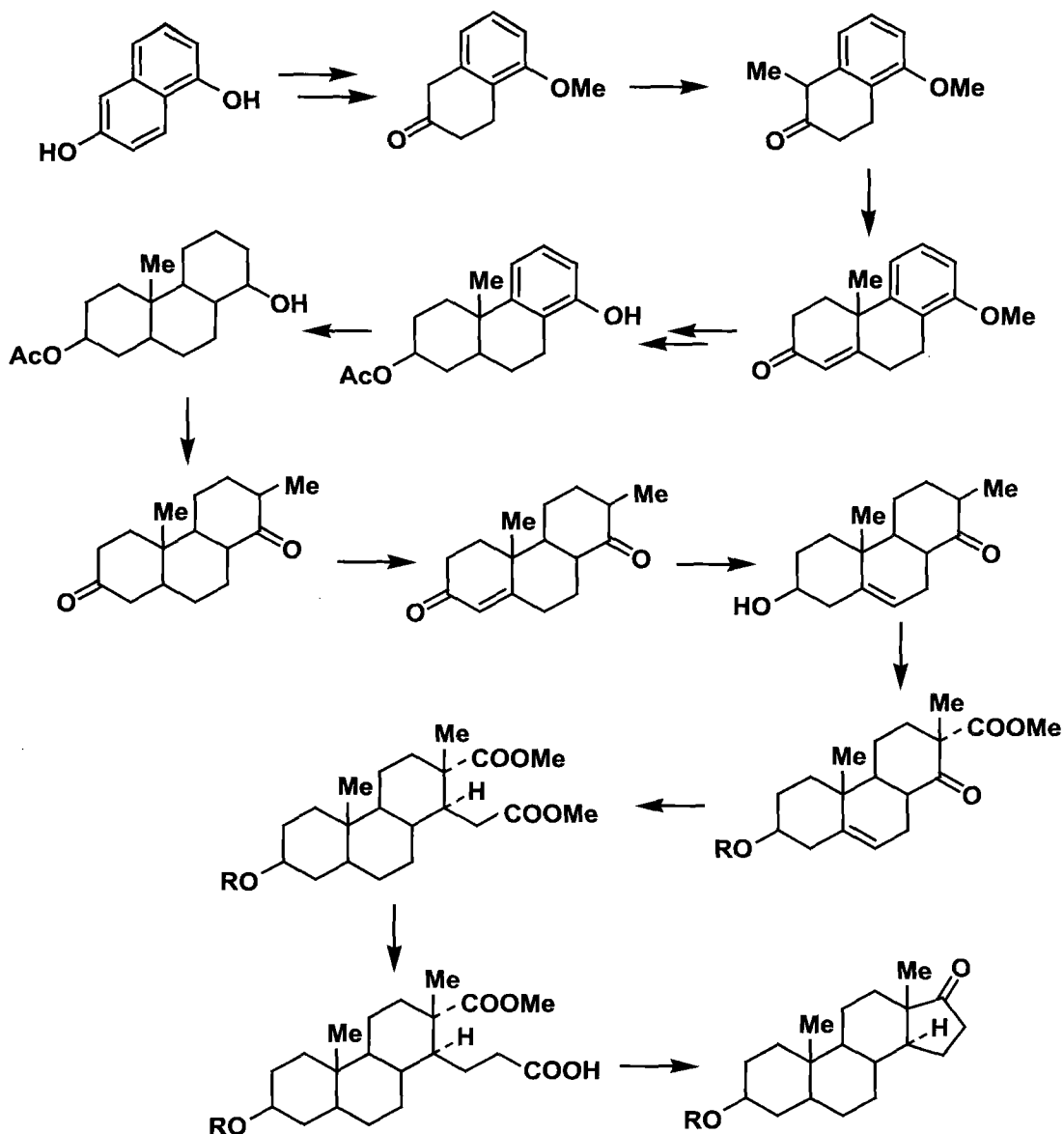


图 1-3 甾体化合物的合成路线

构体, 每一步合成都要从中分离出“配套”所需要的结构, 这就给整个合成带来了巨大的麻烦和困难。1962年著名的化学大师 Woodward 领导 100 多位化学家历时 11 年, 直到 1973 年才成功合成出维生素 B₁₂^[1]。Woodward 等对维生素 B₁₂ 的成功合成, 把有机合成艺术最完美地展现在世人面前, 使有机合成化学的技术水平提高到空前的程度。正因为如此, 化学大师 Woodward 说: “有机合成工作是一项伟大而精深的艺术, 有刺激, 有冒险, 更具有挑战。”

随着人们对合成技艺的大量积累, 加之化学反应理论研究的不断突破, 化学反应的共性规律越来越多的凸显出来。到了 20 世纪 70 年代, 合成路线的科学设计成为当代有机合成的主流, 化学合成进入了一个科学设计的时期。

1972年 Corey 通过对大量多种类型化合物的合成研究,综合运用各类化学合成反应、合成设计原则、合成设计策略和 CAD 设计技术,创造性的总结出一套化合物合成设计的共性规律,创立了反合成分析合成设计法,开创了药物合成设计的一个新的时代^[2]。例如对甾环的 C 环和 D 环经合理切断,就可将这类结构复杂的化合物切割推演成四个简单的化学合成试剂或中间体(图 1-4),从而科学巧妙地设计出甾环类化合物的合成路线。

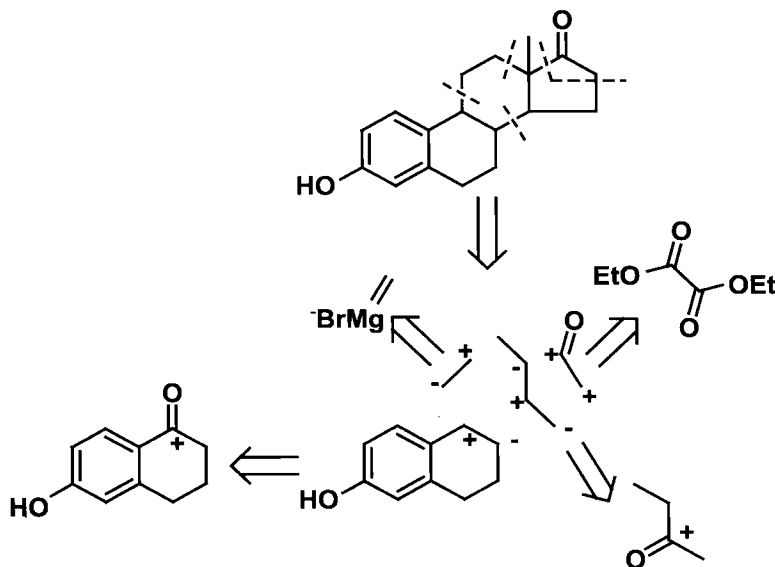


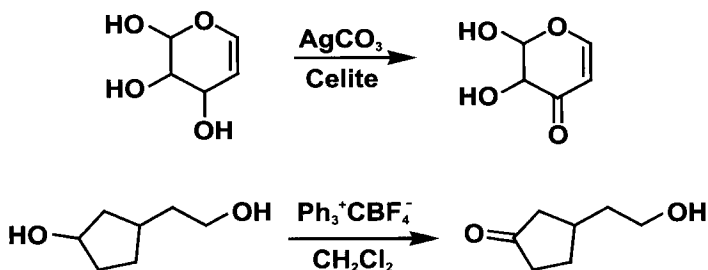
图 1-4 甾类化合物的反合成分析

二、化学合成发展趋势

经过 100 余年的化学合成研究的积累,在药物合成设计研究方面现已形成有机合成化学、天然产物化学和物理有机化学相互促进的三大领域。物理有机化学研究是基础,它在新理论与新技术研究的突破,不断促进有机合成化学设计与合成和天然产物化学分离、提取、鉴定技术水平的提升,有机合成化学和天然产物化学研究的需求与技术经验又促进物理有机化学研究的发展。药物合成设计是这三大领域中一个十分重要的部分,近年来吸引了大量化学家和药物化学家的研究兴趣,归结起来大体有以下三大方面。

(一) 高选择性合成反应的研究

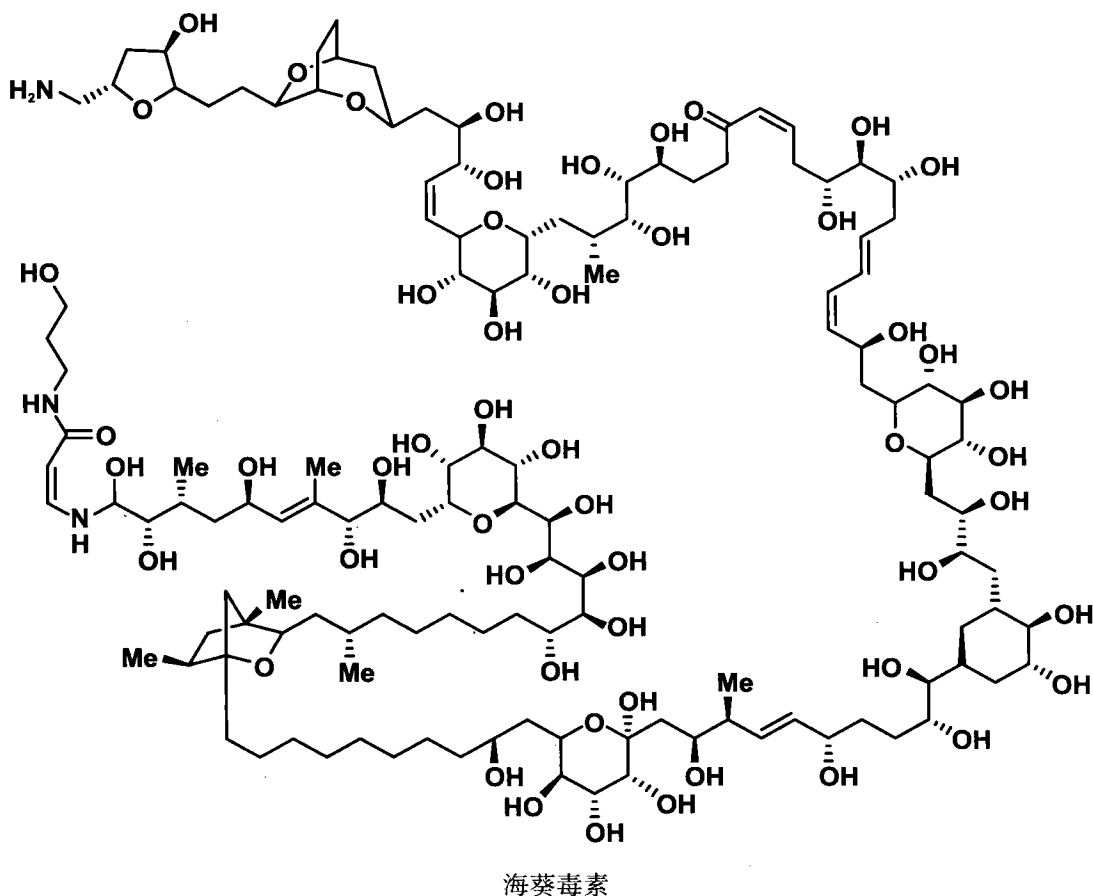
现有药物大多数结构都比较复杂,采用一般的合成方法,都会产生许多副产物,要想提



高药物的产率和纯度,合成过程最好采用高选择合成反应,包括区域选择、化学选择和立体选择。上面的两个选择性氧化反应就属于化学选择的一种,前者是选择性氧化烯丙醇羟基,后者是选择性氧化仲醇羟基。这方面的研究对药物合成设计极其重要,因此在本书中将作为一个重要章节做详细的介绍。

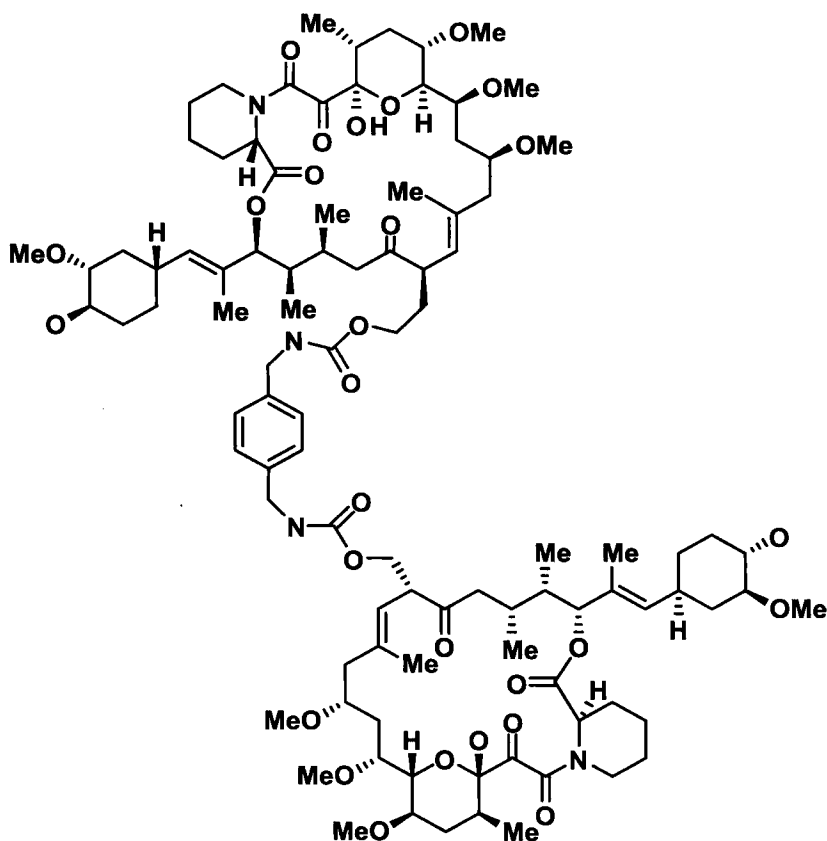
(二) 高难度化合物合成研究

高难度化合物的合成研究,虽然其直接应用价值并不重要,但它的学术价值和难度的合成技术对药物合成技术的提高有着不可估量的应用价值。如 1987 年 Kishi 等合成出含 64 个手性碳的海葵毒素^[3]。掌握了这样难的复杂合成技术,把它应用于药物合成研究中,还有什么药物合成问题解决不了的呢?



(三) 高生物活性化合物的研究

许多从天然生物体中发现的高生物活性化合物,基本都是结构十分复杂奇特、立体选择性极高的化合物,合成难度极大,即使有的化合物合成出来了,但由于立体结构的点滴差异导致活性丢失。2000 年 Schreiber 等合成了具有基因开关活性化合物 FK1012,实现了高生物活性化合物合成的重大突破^[4]。



FK1012

三、药物合成设计新技术

著名的化学家 Woodward 说：化学合成都是要按一定方案进行的，而化学合成的最前沿技术就是要使该合成方案最大程度地利用当代一切现有智力和物力手段。近年来随着现代科技的飞速发展，药物合成设计技术也有了很大的发展，尤其是组合化学设计、手性合成设计、仿生合成设计、计算机辅助化学合成设计、反向合成分析法、正向合成分析法等六大新技术。

(一) 组合化学技术

与传统化学合成每次选用两个单一化合物反应不同，组合合成选择一系列结构、反应性能相近的构建模块($A_1 \sim A_n$)与另一系列构建模块($B_1 \sim B_m$)进行反应，一步就可生成 $n \times m$ 个化合物，因而可以用少数的几步反应就可以得到数以万计的化合物^[5]。以合成肽库为例，若把 20 种必需氨基酸任意组合构成多肽，则产生肽的数目为 $N=L^m$ 。

混合均分法(split-pool)和平行合成法(parallel synthesis)是组合合成策略中最重要的两种方法。

(1) 混合均分法：即把反应条件不同的不同底物合并到同一个反应容器中进行相同的反应，这就提供了一个在非常少的反应步骤内合成大量化合物的机会，它能通过最简单的路线构建大型库，并且能够有效的使用试剂。该方法的缺点是必须鉴定混合物的活性，当获得

具有活性的物质时,要经过回溯合成鉴定(deconvolution)才能得到先导化合物,这将耗费一定的时间和财力。

混合均分法的原理是将树脂模块等分成3部分,每一部分独立与不同的起始物 A、B、C 反应,经后处理将偶联后的3部分混合起来,并再次均分成3部分,每一部分再分别与 X、Y、Z 反应,这样就得到9种二联体产物。如果继续混合、均分并分别与 A、B、C 偶联,即可生成27种三联体产物。以次类推,如果起始所用的单体数为 M,偶联步骤数为 n,那么库中生成的分子数就为 M^n 。例如用10种起始单体经两次混合、均分(即三步偶联)就可生成 10^3 (1 000)种三聚体产物。由此可见混合均分法在构建化合物库方面的巨大潜力(图 1-5)。

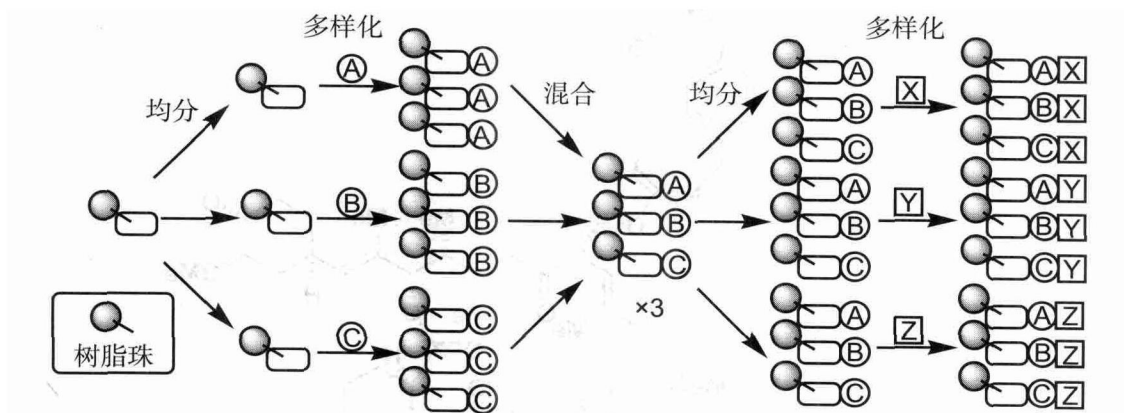


图 1-5 混合均分法示意图

对于由混合均分法构建成的库,一般采用回溯合成鉴定的方法来解析混合物。一般认为,活性最好的混合物中包含了活性最高的那个化合物。以图 1-6 为例,假设库中 CY 二联体的活性最大,判断其所在的子库化合物的第二个残基均为 Y,则分别独立再次合成3种化合物,再经活性检测断定最有效的单体。在实际应用中,该方法有一定的局限性,如果建库采用了五步偶联,那么回溯合成就得需要4次,这样的工作量是很大的;此外因为不同物种的活性具有叠加性,首轮检测时活性最大的子库不一定含有活性最大的物种,这样就有可能漏筛了活性最好的化合物。

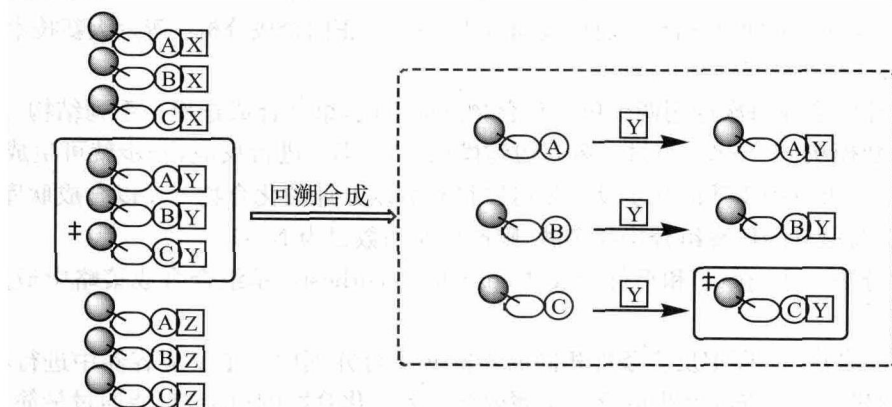


图 1-6 回溯合成鉴定示意图