

"十三五"国家重点图书
当代化学学术精品译库

现代药物合成

MODERN DRUG
SYNTHESIS

[美] Jie Jack Li, Douglas S. Johnson 编 胡文浩 刘顺英 译



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

“十三五”国家重点图书
当代化学学术精品译库

现代药物合成

Modern Drug Synthesis

[美] Jie Jack Li, Douglas S. Johnson 编
胡文浩, 刘顺英 译



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

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

现代药物合成/(美)李杰(Jie Jack Li),(美)
道格拉斯·S.强森(Douglas S. Johnson)编;胡文浩,
刘顺英译. —上海:华东理工大学出版社,2017.3

(当代化学学术精品译库)

书名原文:Modern Drug Synthesis

ISBN 978-7-5628-4903-2

I. ①现… II. ①李… ②道… ③胡… ④刘… III.
①药物化学—有机合成 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第013431号

项目统筹 / 周颖

责任编辑 / 陈新征

装帧设计 / 裴幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地址:上海市梅陇路130号,200237

电话:021-64250306

网址:www.ecustpress.cn

邮箱:zongbianban@ecustpress.cn

印刷 / 山东鸿君杰文化发展有限公司

开本 / 710 mm × 1000 mm 1/16

印张 / 21.25

字数 / 391千字

版次 / 2017年3月第1版

印次 / 2017年3月第1次

定价 / 98.00元

版权所有 侵权必究

译者的话

《现代药物合成》是原编者继《当代新药合成》和《新药合成艺术》两本专著出版之后编写的药物化学领域的专业书籍。

该书介绍了当前困扰人类的重大疾病抗感染药物、抗肿瘤药物、抗心血管疾病药物、抗神经系统疾病药物和一些治疗当前多发疾病的药物,如骨质疏松和眼科疾病。

该书具有鲜明的特色:

(1) 按照影响人们生活健康和市场需求,对引起广泛关注的重大疾病领域均有所涉及。

(2) 紧跟国际制药行业发展潮流,针对新靶点开发的一些新的化学药物进行了较为系统的论述。

(3) 对药物从开发背景、最初的活性发现到候选药物确定直至最终成药的研发过程进行了较为详细的论述,同时兼具学术性和一定趣味性。

(4) 对实验室开发到工业放大生产过程中的工艺进行了详细探讨,对工艺开发过程中的风险控制进行了重点评述,该书对制药合成工艺研究者具有十分重要的启发作用。

(5) 撰写者均为本领域专业人士,很多为该药物的实际开发参与者,为读者提供了第一手的参考资料。

该书适合药物研发相关行业人员阅读,包括药物化学家、有机合成化学家、工艺研发人员、药理学家、项目主管人员等,可作为有机合成专业研究生、药学专业本科生和研究生等的参考用书,也适合药事管理、新药注册申报专业本科生和研究生进行拓展阅读。

在翻译过程中,为了尽量保持翻译的准确性和文献的可溯性,所有重要的特定专业英文及其缩写均进行了保留,同时保留了原书的索引目录,译者希望通过此举尽量能给读者提供准确信息,以便原始文献的追溯。

本书在翻译过程中,得到了华东师范大学胡文浩教授课题组老师和同学的大力支持,同时,得到了原编者和出版社的大力支持和帮助,我们衷心地表示感谢。文中如有疏漏,欢迎您提出宝贵的建议,以便我们后续改进,从而为读者提供一本更好、更有用的专业参考用书。你可发邮件至: syliu@sist.ecnu.edu.cn。

胡文浩,刘顺英

2016年12月8日

前 言

我们最初的两本有关药物合成的书《当代新药合成》和《新药合成艺术》分别于2004年和2007年出版。它们已在化学领域使用。这里,我们将奉献第三本有关药物合成的著作。

这本书分为五个部分。第一部分“感染性疾病”包含了三个药物;第二部分“癌症”综述了五个药物,其中三个为激酶抑制剂;第三部分“心血管疾病和代谢疾病”包含了八个药物;第四部分“中枢神经系统疾病”包含了最近四类药物;第五部分分别总结了两个治疗骨质疏松症和眼科适应证的药物。

在这本有关药物合成的著作中,除药物合成外,我们还将重点放在药物化学的其他方面。因此,每章分为七个板块:

1. 背景
2. 药理学
3. 构效关系(SAR)
4. 药代动力学和药物代谢
5. 药效和安全性
6. 合成方法
7. 参考文献

我们受惠于本书作者的贡献,他们既有来自工业界的也有来自学术界的。他们中的许多人在药物化学领域都具有丰富的经验,尤其有些作者就是他们所评述药物的发现者。因此,他们的工作极大地提升了本书的质量。同时,我们欢迎您的批评和建议,以便使我们完善此书,使其对药物化学/有机化学领域来说更为有用。

Jack Li, Doug Johnson

2010年2月1日

贡 献 者

Dr. Joseph D. Armstrong III
Department of Process Research
Merck & Co. Inc.
PO Box 2000
Rahway, NJ 07065

Dr. Frank R. Busch
Pharmaceutical Sciences
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Victor J. Cee
Amgen, Inc.
Mailstop 29 - 1 - B
1 Amgen Center Dr.
Thousand Oaks, CA 91320

Dr. Jotham W. Coe
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Jason Crawford
Centre for Drug Research & Development
364 - 2259 Lower Mall
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada V6T 1Z4

Dr. David J. Edmonds
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Scott D. Edmondson
Medicinal Chemistry
Merck & Co. Inc.
PO Box 2000
Rahway, NJ 07065

Prof. Arun K. Ghosh
Departments of Chemistry and Medicinal
Chemistry
Purdue University
560 Oval Drive
West Lafayette, IN 47907

Dr. David L. Gray
CNS Medicinal Chemistry
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Benjamin S. Greener
Pfizer Global Research and Development
Sandwich Laboratories
Ramsgate Rd.
Sandwich, Kent, UK, CT13 9NJ

Dr. Kevin E. Henegar
Pharmaceutical Sciences
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. R. Jason Herr
Medicinal Chemistry

Albany Molecular Research, Inc.
26 Corporate Cir.
PO Box 15098
Albany, NY 12212 - 5098

Dr. Shuanghua Hu
Discovery Chemistry
Bristol-Myers Squibb Co.
5 Research Parkway
Wallingford, CT 06492

Yazhong Huang
Discovery Chemistry
Bristol-Myers Squibb Company
5 Research Parkway
Wallingford, CT 06492

Dr. Julianne A. Hunt
Franchise and Portfolio Management
Merck & Co., Inc.
Rahway, NJ 07065

Kapil Karki
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Brian A. Lanman
Amgen, Inc.
Mailstop 29 - 1 - B
1 Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320

Dr. Jie Jack Li
Discovery Chemistry
Bristol-Myers Squibb Co.
5 Research Parkway
Wallingford, CT 06492

Dr. John A. Lowe, III
JL3Pharma LLC

28 Covese Ln.
Stonington CT 06378

Cuthbert D. Martyr
Department of Chemistry
Purdue University
560 Oval Drive
West Lafayette, IN 47907

Dr. David S. Millan
Pfizer Global Research and Development
Sandwich Laboratories
Ramsgate Rd.
Sandwich, Kent, UK, CT13 9NJ

Dr. Sajiv K. Nair
Pfizer Global Research and Development
10770 Science Center Dr.
La Jolla, CA92121

Dr. Martin Pettersson
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Marta Piñero-Núñez
Eli Lilly and Co.
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285

Dr. David Price
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Subas Sakya
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Robert A. Singer

Pharmaceutical Sciences
Pfizer Global Research and Development
Eastern Point Rd.
Groton, CT 06340

Dr. Jennifer A. Van Camp
Hit to Lead Chemistry
Global Pharmaceutical R&D
Abbott Laboratories
200 Abbott Park Rd.
Dept. R4CW, Bldg. AP52N/1177
Abbott Park, IL 60064 - 6217

Dr. Feng Xu
Department of Process Research
Merck & Co. Inc.
PO Box 2000
Rahway, NJ 07065

Dr. Ji Zhang
Process Research and Development
Bristol-Myers Squibb Co.
1 Squibb Dr.
New Brunswick, NJ 08903

目 录

I 感染性疾病

1 雷特格韦 (艾生特) : 第一类艾滋病病毒整合酶抑制剂 Julianne A. Hunt	3
1.1 背景	3
1.2 药理学	5
1.3 构效关系(SAR)	6
1.4 药代动力学和药物代谢	8
1.5 疗效和安全性	8
1.6 合成方法	9
1.7 参考文献	11
2 马拉维若 (Selzentry) : 一种治疗 HIV 的原创性 CCR5 拮抗剂 David Price	15
2.1 背景	15
2.2 构效关系 (SAR)	17
2.3 药代动力学和安全性	19
2.4 合成方法	20
2.5 参考文献	23
3 地瑞纳韦 (辈力) : 一种治疗多耐药性的 HIV 的 HIV-1 蛋白酶抑制剂 Arun K. Ghosh 和 Cuthbert D. Martyr	25
3.1 背景	25
3.2 构效关系(SAR)和地瑞纳韦的衍生物 ^①	27
3.3 药理学	28
3.4 药代动力学和药物代谢	28
3.5 药效和安全性	29

^① 译者注,原文有误。

3.6	合成方法	30
3.7	总结 ^①	36
3.8	参考文献	37

II 癌 症

4	地西他滨(达柯)：一种治疗癌症的 DNA 甲基转移酶抑制剂 Jennifer A. Van Camp	43
4.1	背景	43
4.2	药理学	44
4.3	构效关系(SAR)	45
4.4	药代动力学和药物代谢	46
4.5	药效和安全性	46
4.6	合成方法	47
4.7	参考文献	50
5	卡培他滨(希罗达)：一种口服化疗药物 R. Jason Herr	51
5.1	背景	51
5.2	药理学	54
5.3	构效关系(SAR)	55
5.4	药代动力学和安全性	56
5.5	合成方法	57
5.6	参考文献	62
6	索拉非尼(多吉美)：一种用于治疗晚期肾癌和不可切除的肝癌 多激酶抑制剂 Shuanghua Hu 和 Yazhong Huang	64
6.1	背景	64
6.2	药理学	66
6.3	构效关系(SAR)	68
6.4	药代动力学和药物代谢	69
6.5	药效和安全性	69
6.6	合成方法	70
6.7	参考文献	74

① 译者注,原文有误。

7 舒尼替尼(索坦)：一种血管生成抑制剂	
Martin Pettersson	76
7.1 背景	76
7.2 发现和开发	78
7.3 合成方法	79
7.4 参考文献	84
8 硼替佐米(万柯)：一类新型的蛋白酶体抑制剂	
Benjamin S. Greener 和 David S. Millan	86
8.1 背景	86
8.2 药理学	88
8.3 构效关系 (SAR)	89
8.4 药代动力学和药物代谢	90
8.5 药效和安全性	91
8.6 合成方法	92
8.7 参考文献	95
9 帕唑帕尼 (Votrient)：一种 VEGFR 的酪氨酸激酶抑制剂	
Ji Zhang 和 Jie Jack Li	97
9.1 背景	97
9.2 药理学	99
9.3 构效关系 (SAR)	100
9.4 药代动力学和药物代谢	103
9.5 药效和安全性	103
9.6 合成方法	104
9.7 其他发展中的 VEGFR 抑制剂：凡德他尼 (Vandetanib) 和 西地尼布 (Cediranib)	105
9.8 参考文献	106

III 心血管和代谢疾病

10 西他列汀(捷诺维)：一种治疗 II 型糖尿病的药物	
Scott D. Edmondson, Feng Xu 和 Joseph D. Armstrong III	111
10.1 背景	111
10.2 药理学	112

10.3	构效关系 (SAR)	113
10.4	药代动力学和药物代谢	113
10.5	药效和安全性	115
10.6	合成方法	116
10.7	参考文献	122
11	阿利克仑(泰克特纳)：一种全新治疗高血压的肾素抑制剂	
	Victor J. Cee	126
11.1	背景	126
11.2	药理学	128
11.3	构效关系(SAR)	129
11.4	药代动力学和药物代谢	130
11.5	药效和安全性	131
11.6	合成方法	132
11.7	参考文献	138
12	维那卡兰(Kynapid)：一种治疗心房颤动抗心律失常新药	
	David L. Gray	141
12.1	背景	141
12.2	药理学	144
12.3	构效关系(SAR)	145
12.4	药代动力学和药物代谢	145
12.5	药效和安全性	146
12.6	合成方法	147
12.7	参考文献	151
13	考尼伐坦(Vaprisol)：低钠血症拮抗剂加压素 V_{1a}和 V₂	
	Brian A. Lanman	154
13.1	背景	154
13.2	药理学	155
13.3	构效关系 (SAR)	157
13.4	药代动力学和药物代谢	160
13.5	药效及安全性	160
13.6	合成方法	161
13.7	参考文献	166

14	利伐沙班(拜瑞妥)：一种血栓性疾病 Factor Xa 靶点抑制剂 Ji Zhang 和 Jason Crawford	168
14.1	背景	168
14.2	药理学	170
14.3	构效关系(SAR)	170
14.4	药代动力学和药物代谢	173
14.5	药效和安全性	173
14.6	合成方法	174
14.7	发展中的化合物：阿哌沙班和奥米沙班	178
14.8	参考文献	178
15	内皮素拮抗剂治疗肺动脉高压的药物 David J. Edmonds	181
15.1	背景	181
15.2	PAH 的治疗	183
15.3	内皮素拮抗剂	185
15.4	波生坦的合成	189
15.5	斯他生坦的合成	190
15.6	安贝生坦的合成	191
15.7	结论	193
15.8	参考文献	193
IV 中枢神经系统疾病		
16	伐伦克林(戒必适)：一个用于戒烟的 $\alpha 4\beta 2$ 尼古丁受体部分 激动剂 Jotham W. Coe, Frank R. Busch 和 Robert A. Singer	199
16.1	背景	199
16.2	化学发现工程	201
16.3	药理学	203
16.4	药代动力学和药物代谢	203
16.5	药效和安全性	204
16.6	合成方法	204
16.7	参考文献	215
17	多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏：阿尔茨海默症的胆碱酯酶 抑制剂 Subas Sakya 和 Kapil Karki	219
17.1	背景	219

17.2	药理学	220
17.3	构效关系(SAR)	223
17.4	药代动力学和药物代谢	226
17.5	药效和安全性	227
17.6	多奈哌齐的合成	228
17.7	利凡斯的明的合成	231
17.8	加兰他敏的合成	234
17.9	参考文献	240
18	阿瑞匹坦(止敏吐): 一种用于化疗晚期缓解呕吐症状的 NK_1 受体拮抗剂药物 John A. Lowe III	243
18.1	背景	243
18.2	体外药理学和构效关系(SAR)	246
18.3	体内药理学	248
18.4	药代动力学和药物代谢	249
18.5	药效和安全性	249
18.6	合成方法	250
18.7	参考文献	255
19	莫达非尼(Nuvigil): 一种治疗嗜睡症的精神兴奋剂 Ji Zhang 和 Jason Crawford	257
19.1	背景	257
19.2	药理学	259
19.3	药代动力学和药物代谢	260
19.4	药效和安全性	261
19.5	合成方法	261
19.6	参考文献	267
V 多样疾病		
20	雷洛昔芬(易维特): 一种选择性雌激素受体调节剂(SERM) Marta Piñeiro-Núñez	273
20.1	背景	273
20.2	药理学	276
20.3	药代动力学和药物代谢	277
20.4	药效和安全性	278
20.5	合成方法	279

20.6 参考文献	287
21 拉坦前列素(舒而坦)：一种治疗绿内障的前列腺素类 FP 激活剂 Sajiv K. Nairt 和 Kevin E. Henegar	290
21.1 背景	290
21.2 合成方法	291
21.3 参考文献	296
索引	298

I

感染性疾病

