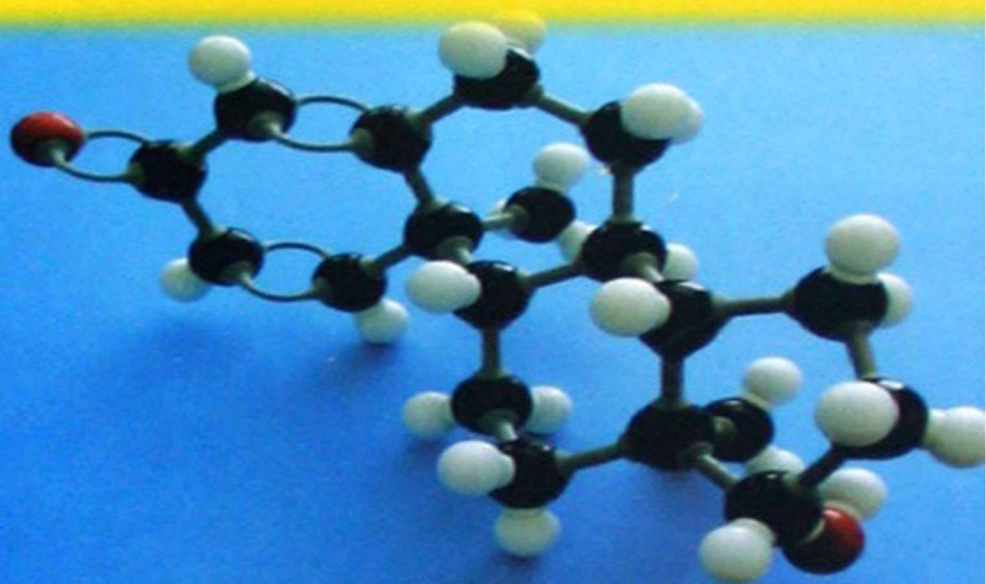


Handbook of Synthetic Routes and  
Manufacture Process for Small molecule Drugs



# 小分子药物的生产制备 与化学全合成路线手册

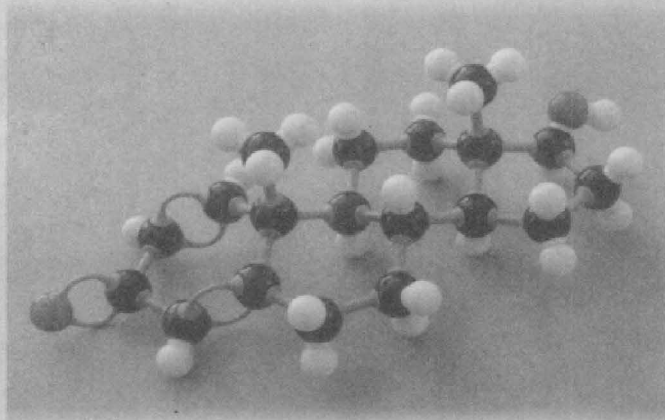
陈清奇 编著


 湖南科学技术出版社

# 小分子药物的生产制备 与化学全合成路线手册

Handbook of Synthetic Routes and  
Manufacture Process for Small molecule Drugs

陈清奇 编著



 湖南科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

小分子药物的生产制备与化学全合成路线手册 / 陈清奇  
编著. —长沙: 湖南科学技术出版社, 2008.4  
ISBN 978-7-5357-5160-7

I. 小... II. 陈... III. ①药物-制备-手册②药物-化  
学合成-手册 IV. TQ460.31-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 013578 号

小分子药物的生产制备与化学全合成路线手册

编 著: 陈清奇

责任编辑: 赵 龙 徐 为

出版发行: 湖南科学技术出版社

社 址: 长沙市湘雅路 276 号

<http://www.hnstp.com>

印 刷: 长沙瑞和印务有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址: 长沙市井湾路 4 号

邮 编: 410004

出版日期: 2008 年 4 月第 1 版第 1 次

开 本: 850mm × 1168mm 1/32

印 张: 17.75

字 数: 710000

书 号: ISBN 978-7-5357-5160-7

定 价: 60.00 元

(版权所有·翻印必究)

# 小分子药物的生产制备与化学全合成路线手册

编著：陈清奇

# **Handbook of Synthetic routes and manufacture process of small molecule drugs**

**Qingqi Chen**

**Hunan Science & Technology Press**

## 内容简介

本书共包含目前国外药品市场上最畅销的小分子药物 150 余个。针对每一个药物分子，本书全面而系统地介绍了其化学结构相关信息和化学全合成路线。对参与反应的起始原料，中间体，反应产物都给出了详细的化学结构。每一步化学合成反应都给出了详细的化学试剂、反应条件、文献出处。本书所介绍的合成路线可从一个侧面反映出人类目前药物合成的最高水准。全书内容简洁，通俗易懂，具有很强的实用性又有较高的学术价值。

本书读者对象：可作为有机合成、药物化学、药物合成、精细化学合成，生物制药等专业的科研及教学的参考书。

# 序 言

药品是人类长期与疾病和死亡抗争的结果，也是广大科技工作者和劳动人民长期实践与智慧的结晶。纵观历史，药品在改善人类生活品质，延长人类平均寿命，改变人类生活方式等方面做出了不可磨灭的贡献。药品和食品一样已成为人类社会生存和繁衍必不可少的东西，制药工业已成为与人类共存亡的产业。

科学家们至今已研究开发出了成千上万种药品。从药品的化学组成和化学结构上看，目前的药物大致可分为小分子药物、生物药物（又称大分子药物）及中草药。小分子药物的出现是化学、生物、医学等多学科协同发展的产物。由于历史的原因，我国在小分子药物，也就是人们常说的化学合成药物领域的研究、开发、生产与应用方面起步较晚，其发展步伐远远落后于西方发达国家。据统计，我国目前的化学药物97%以上都是仿制品，自主开发品种不到3%。这里除了历史的原因外，最主要的是研究开发新药耗资巨大、难度高、风险多、周期长。国外的统计数字显示，研制一种新药所需费用为8亿~12亿美元，历时8~14年，需要上百乃至上千名跨学科跨行业的科学专家参与。研制新药费用占其总销售额的17.3%。研制新药的过程也极为复杂：在临床实验前活性化合物的筛选过程中，科学家需要从上千乃至上万个化合物中才能筛选出1个适合于人体临床试验的化合物。而每20个进入临床试验的化合物，最终只有1至2个能获准进入市场。而已获批准上市的新药进入临床使用一段时间后，乃然会有少数会因为意想不到的毒副作用而被停止上市。新药研究开发的难度和风险由此可见一斑。

随着我国人口数量的不断增加和人口老龄化状况日益加剧，对治疗性药物及预防性药物的需求将会大幅增加。新药研发的难度和我国的国情决定了我国的制药工业在今后相当长时间内仍会走以模仿国外专利失效的药物为主的路子。而要模仿国外的合成药物，首先需要制造出合格的药物活性成分。因此深入了解目前小分子药物的合成路线和合成工艺对于我国的制药企业而言是至关重要的。希望本书能满足我国制药工业的这一需求而起到抛砖引玉的作用。

对于制药企业而言，一个好的药物全合成路线，可以大大缩短药物生产周期、简化生产工艺、降低生产成本、节约能源、减少或消除对环境的化学污染与排放，其经济效益及社会效益都是极为显著的。书中所选的全合成路线多数是国外制药行业目前正在使用的工艺，可以说这些成果是全球数以万计的有机化学家及药物化学家几十年的心血与智慧的结晶，代表了目前人类药物合成技术的最高水准。

本书精选了150余个分子药物的生产制备与化学全合成路线。这些药物都是近

年来畅销全球、疗效好副作用小、很受医生及患者欢迎而且年销售额都很高的药物。针对每一个药物分子，本书至少提供了 2 种以上的化学全合成路线供读者参考。对参与反应的起始原料、中间体、反应产物都给出了详细的化学结构。每一步化学合成反应都给出了重要的化学试剂、催化剂、所使用的溶剂、合成反应条件及详尽的文献出处与专利文献号，可让读者很快找到他们所需要的药物合成方法及最可靠的原始科学论文。文献覆盖范围从 1920~2006 年 12 月。除此之外，针对每一个药物分子，本书还给出了该药的药物分类、药物简介和美国化学会 CAS 名称。

本书从一开始就得到湖南科技出版社的有关领导和编辑的大力支持。他们花了大量时间认真校阅了本书的手稿，提出了很多宝贵的建议，对本书的进一步完善是非常重要的。

此外我还要借此机会感谢我父母双亲含辛茹苦的养育之恩和兄弟姐妹的爱戴之情；感谢我的妻子刘智坤、女儿陈中艺 (Linda Chen) 及儿子陈中天 (Jesse Chen) 多年来对我的大力支持与帮助，没有家人的支持和理解，我不可能夜以继日地花上数千小时来编写本书；同时我还要感谢马金石、金声、姜贵吉、李成政、Heinz Falk、David A. Lightner、David Dolphin 等老一辈科学家的帮助和教诲，他们的严谨治学之道和对科学真理的不懈追求无时无刻不在影响和激励着我，使我终生受益。最后，我还要感谢周文能、周小知、赵云清、陈冰子、肖紫微、张驿、汪秋安、杨定桥、陈清林、侯文华、陈百清、李吉平、李街平等老朋友多年来的友谊和对我的大力帮助。

在过去的 5 年里，除了工作之外，我为本书奋斗了数百个日日夜夜。期间我曾三次更换工作，两次远距离搬家。频繁的工作和生活环境变化，加上繁重的科研工作及养育小孩的重担曾经让我有过数次放弃编写本书的念头。令我欣慰的是我终于没有败下阵来，而且一步一个脚印艰难地走了过来。到了 2007 年本书终于完稿。虽然笔者竭尽全力希望把本书编写得尽善至美，但限于知识水平，加之时间仓促，书中不足与错误之处难免，恳请同行和读者批评指正。

陈清奇 博士

2007 年 8 月于美国北卡罗纳州教堂山市 (Chapel Hill, North Carolina, USA)



# 总 目

本书使用说明	1~5
本书化学词汇缩写表	6~11
本书期刊缩写表	12~17
参考文献中使用的国家代码表	18~20
正文检索目录	21~23
正文	1~533

## 本书使用说明

本书共包含目前国外市场上最畅销的小分子药物 150 余个。针对每一个药物，作者在全面而系统的文献检索的基础上，从大量的科学论文和专利说明书中精心地挑选最新、最好、最有实用价值的化学合成方法。全书以合成路线图的方式描述药物的合成工艺和流程。这些合成路线大多是目前制药工业中正在使用的化学合成工艺，有较高的实用性与可靠性。对参与反应的起始原料、中间体、反应产物都给出了详细的化学结构。每一步化学合成反应都给出了重要的化学试剂、催化剂、所使用的溶剂，合成反应条件及详尽的科技文献出处与专利文献号。文献覆盖范围为 1920~2006 年。除此之外，针对每一个药物分子，本书给出该药物的英文名、中文名、化学结构、分子式、相对分子量、化学元素分析、药物类别、美国化学会(CAS)登记号、药物简介、适应证等。

书中共包含了数千个有机合成反应，数百种药物中间体的合成制造方法。数个非常有用的附录，因此可作为有机合成、药物化学、药物合成，生物制药等专业的科研及教学的参考书。

为了让读者更好地使用本书，现将本书中的有关条目作详细说明：

### 1. 药物英文名：

全书按药物的英文通用名称的字母顺序编排。药物通用名又称为药物的学名或国际非专有名称，是由各国政府规定的、国家药典或药品标准采用的法定药物名。对某一特定的药物分子，通用名是唯一的。通用名的命名不能暗示该药物的疗效，但一定程度上可隐含或暗示药物分子的化学结构。

### 2. 药物中文名：

中文通用名大多系英文通用名的音译，且以四字居多，现在使用的的简体中文通用名均收录在由中华人民共和国国家药典委

委员会编纂的《中国药品通用名称》中，该文件规定中文药物通用名，具有法律性质。本书中的药物中文通用名以《中华人民共和国药典》的现行版和《中国药品通用名称》为准。由于本书的研究对象是新分子实体药，其中有不少药物目前尚没有收入《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》。对于这些药物的中文名称，则主要从医药专业刊物和医药中文网站的所提供的中文名称中挑选。选择的依据是国家药典委员会的《中国药品通用名称命名原则》，详见国家药典委员会的相关网页 [www.chp.org.cn/news/huayao/070808mc/fj4.htm](http://www.chp.org.cn/news/huayao/070808mc/fj4.htm)。极少数药物在《中华人民共和国药典》、《中国药品通用名称》、公开刊物及医药网页中没有收入的，则标注“暂无中文名”，并依据国家药典委员会的《中国药品通用名称命名原则》提供试译名供读者参考。

3. 美国化学会(CAS)登记号\* CAS 登记号相当于一个化合物的身份证，是该物质的唯一数字识别号码。美国化学会的化学文摘服务社 (*Chemical Abstracts Service*，简称为 CAS) 负责为每一种出现在文献中的化学物质分配一个 CAS 登记号，其目的是为了避免化学物质因有多种名称而引起的混乱，使数据库的检索更为方便。目前几乎所有的化学数据库都可以使用 CAS 登记号检索。CAS 登记号以流水帐形式登记，没有任何内在含义。目前很多国家在申报化学物品进出口海关时，也会要求提供化学物质 CAS 登录号，由此可明显看出其重要性。截至 2007 年 11 月 24 日，CAS 已经登记了 33 191 963 种有机和无机化合物，59 485 059 种生物序列。并且还以每天 4 000 多种的速度增加。

一个 CAS 登记号以连字符“-”分为三部分，第一部分有 2 到 6 位数字，第二部分有 2 位数字，第三部分有 1 位数字作为校

---

\* 本部分内容摘自维基百科：网页为：[zh.wikipedia.org/wiki/CAS%E%8F%B7](http://zh.wikipedia.org/wiki/CAS%E%8F%B7)，和美国化学会 CAS 的官方网页 <http://www.cas.org/expertise/cascontent/registry/regsys.html>。

验码。校验码的计算方法如下：CAS 顺序号（第一、二部分数字）的最后一位乘以 1，最后第二位乘以 2，依此类推，然后再把所有的乘积相加，再把和除以 10，其余数就是第三部分的校验码。举例来说，水（H<sub>2</sub>O）的 CAS 登记号前两部分是 7732—18，则其校验码 =  $(8 \times 1 + 1 \times 2 + 2 \times 3 + 3 \times 4 + 7 \times 5 + 7 \times 6) \bmod 10 = 105 \bmod 10 = 5$ 。（mod 是求余运算符）不同的同分异构体分子有不同的 CAS 登记号。少数情况下也有用同一个 CAS 登记号来表示一类分子。

#### 4. 药物类别

药物分类的方法很多。本书采用中国常用的药物分类方法。详细的信息可参考中国药网 [www.chinapharm.com.cn/html/database/drugmanual](http://www.chinapharm.com.cn/html/database/drugmanual)

#### 5. 化学结构，分子式，相对分子量，元素组成

药物的化学结构可从以下几个免费数据库中获得：（1）美国国家医学图书馆（U. S. National Library of Medicine）的化学身份证高级数据库（CHEMIDPLUS ADVACED）。其网址是 <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>。目前该数据库共含有 38 万多种化合物。可使用的检索方法有：药品通用名、学名、商品名、美国化学会登记号、分子式、药物分类号、定位代码等。（2）药品说明书网页 [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com) 和 [www.drugs.com](http://www.drugs.com) 几乎收集了所有药品的说明书。可使用药品的商品名或通用名检索。（3）药品生产企业的产品介绍网页及随药品包装的产品说明。（4）生物大分子药物的化学结构信息可从加拿大的药品银行网页中查找 [redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/index.html](http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/index.html)。该数据库目前收集了 FDA 批准的小分子药物 1 000 多个，生物大分子药物 100 多个，正在人体临床试验的药物 3 000 多个。

分子式，分子量，元素组成是使用美国 Cambridgesoft 公司的 ChemOffice Ultra 2006 软件计算得到。

#### 6. 其他名称

一般的药品除了具备通用名还拥有商品名，商品名是药品生

产厂商为树立品牌形象而编制的，具有商标的性质，也是药物合法的名称，但不是药物的唯一名称。当每一药物的专利过期后就会有很多其他制药厂商仿制该药，通常这些制药厂也会给其仿制药品申请一个商品名。

另外，本书还给出了药物化学名称，需要说明的是这些化学名是直接摘自该药的药品说明书，并不一定符合国际纯化学和应用化学联合会（IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry）的统一化学命名法。

### 7. 适应证

这部分内容主要是摘自药品说明书。

### 8. 药物简介

药物简介部分介绍了该药物的作用机制。这部分内容主要从该药品的生产厂家产品说明书中摘录。药品说明书除了从FDA的橙色数据库\*和生产厂家的官方网页中查阅外，还可以从一些专业网站中查阅。

下面几个网站收集了大量药品中文说明书：

中国药网 [www.chinapharm.com.cn](http://www.chinapharm.com.cn)

药典在线 [www.newdruginfo.com](http://www.newdruginfo.com)；和 [www.ydxx.cn](http://www.ydxx.cn)

药源网 [www.wanneter.com](http://www.wanneter.com)

中国癌症信息库 [www.bufotanine.com](http://www.bufotanine.com)

中华肿瘤医学网 [china.tumor.cn](http://china.tumor.cn)

中国抗肿瘤药品论坛 [www.tumourdrug.com](http://www.tumourdrug.com)

广州新稀特大药房 [www.newdrug.com.cn](http://www.newdrug.com.cn)

印度抗肿瘤药房 [www.induyaofang.in](http://www.induyaofang.in)

广州抗百济肿瘤药房网页 [www.cancerotc.com](http://www.cancerotc.com)

天下医药网 [www.ayiyao.com](http://www.ayiyao.com)

以下几个网站收集了大量英文药品说明书：

美国FDA新药数据库入门网页：

---

\* FDA 药品橙色数据库的入门网页为 [www.fda.gov/cder/ob/default/htm](http://www.fda.gov/cder/ob/default/htm)

[www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm) 或

[www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm)

美国 FDA “橙色药品数据库” 入门网页

[www.fda.gov/cder/ob/default.htm](http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm)

美国处方药名录 [www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)

美国药品网 [www.drugs.com](http://www.drugs.com)

### 9. 合成路线

化学合成路线主要是依据多种大型化学和药品数据库的系统检索结果，再参考原始研究论文编写而成的。全书所有的化学结构和有机合成路线图都采用美国 Cambridgesoft 公司的 Chem Office Ultra 2006 按统一格式绘制而成。

### 10. 参考文献

关于参考文献中所使用的期刊和专利代号缩写，本书采用国际上通用的缩写方法。为了节省篇幅，我们省去了参考文献中的文章作者和文章标题。也为了方便读者查阅，本书还附上了期刊和参考文献中使用的国家代码表。

## 本书化学词汇缩写表

(-)	表示立体化学异构体
(+)	表示立体化学异构体
(+/-)	表示外消旋异构体混合物.
1, 5 - HD	1, 5 - hexadienyl
9 - BBN	9 - borabicyclo [3. 3. 1] nonane
Ac	acetyl
Ac	Acetyl
acac	acetylacetonate [CH <sub>3</sub> COCHCOH <sub>3</sub> ]
acac	Acetylacetonate
acaen	N, N' -bis (1 - methyl - 3 - oxobutylidene) ethylenediamine
AIBN	2, 2' -azobisisobutyronitrile [Me <sub>2</sub> C(CN)N=NC(CN)Me <sub>2</sub> ]
AIBN	Azo-bis-isobutyronitrile
Am	amyl
aq	aqueous
Ar	aryl
BINAP	2, 2' -bis (diphenylphosphino) -1, 1' -binaphthyl
bipy	2, 2' -bipyridyl
Bn	Benzyl
Boc	tert-butoxycarbonyl
BOC	t-butoxycarbonyl
Bpy (Bipy)	2, 2' - bipyridyl
Bu	butyl
Bu	n-butyl
Bz	Benzoyl
C	cyclo
c <sup>-</sup>	Cyclo
CAM	Carboxamidomethyl
CAN	ceric ammonium nitrate
CAN	Ceric ammonium nitrate
cat	catalytic
Cat.	Catalytic
CB	catecholborane
CBz	Carbobenzyloxy

Chirald	(2S, 3R)-(+)-4-dimethylamino-1, 2-diphenyl-3-methylbutan-2-ol
COD	<i>cis, cis-l</i> , 5-cyclooctadiene
COD	1, 5-Cyclooctadienyl
COT	1, 3, 5-cyclooctatriene
COT	1, 3, 5-cyclooctatrienyl
Cp	cyclopentadienyl
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-camphorsulfonic acid
CTAB	Cetyltrimethylammonium bromide
Cy	cyclohexyl
Cy	Cyclohexyl
d	表示立体化学异构体
D-	表示立体化学异构体
DABCO	1, 4-diazabicyclo [2. 2. 2] octane
DABCO	1, 4-diazabicyclo [2. 2. 2] octane
DBA	dibenzylideneacetone [PhCH=CHCOCH=CHPh]
dba	Dibenzylidene acetone
DBE	1, 2-dibromoethane
DBN	1, 5-diazabicyclo [4. 3. 0] non-5-ene
DBN	1, 8-diazabicyclo [5. 4. 0] undec-7-ene
DBU	1, 8-diazabicyclo [5. 4. 0] undec-7-ene
DBU	1, 5-diazabicyclo [4. 3. 0] non-5-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCC	1, 3-dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1, 2-dichloroethane
DDQ	2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone
DDQ	2, 3-dichloro-5, 6-dicyano-1, 4-benzoquinone
DEA	Diethylamine
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DEAD	Diethylazodicarboxylate
Dibal-H	Diisobutylaluminum hydride
Diop	(2, 3)-O-isopropylidene-2, 3-dihydroxy-1, 4-bis (diphenylphosphino) -butane
diphos	(dppb) 1, 2-bis (diphenylphosphino) ethane
diphos - 4	(dppb) 1, 4-bis (diphenylphosphino) ethane



DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1, 2-dimethoxyethane
DME	dimethoxyethane
DMF	N, N-dimethylformamide
DMF	N, N' -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppb	1, 4-bis (diphenylphosphino) butane $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2]$
dppe	1, 2-bis (diphenylphosphino) ethane $[\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2]$
dppf	1, 1' -bis (diphenylphosphino) ferrocene
dppf	bis (diphenylphosphino) ferrocene
dppp	1, 3-bis (diphenylphosphino) propane $[\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{PPh}_2]$
dppp	1, 3-bis (diphenylphosphino) propane
dvb	Divinylbenzene
e-	Electrolysis
E <sup>+</sup>	electrophile
EDA	ethylenediamine $[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]$
EDA	ethylenediamine
EDTA	ethylenediaminetetraacetate
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EE	1-ethoxyethyl
Et	ethyl
Et	Ethyl
Fer	ferrocenyl
FMN	Flavin mononucleotide
fod	Tris- (6, 6, 7, 7, 8, 8, -heptafluoro-2, 2-dimethyl-3, 5-octanedionato)
Fp	flash point OR Cyclopentadienyl-bis-carbonyl iron
FVp	Flash vacuum pyrolysis
h	hours
Het	heterocycle
hfacac	1, 1, 1, 5, 5, 5-hexafluoroacetylacetonate $[\text{CF}_3\text{COCHCOCF}_3]$
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HMPT	hexamethylphosphoramide
HMPT	Hexamethylphosphorus triamide
hr	hours