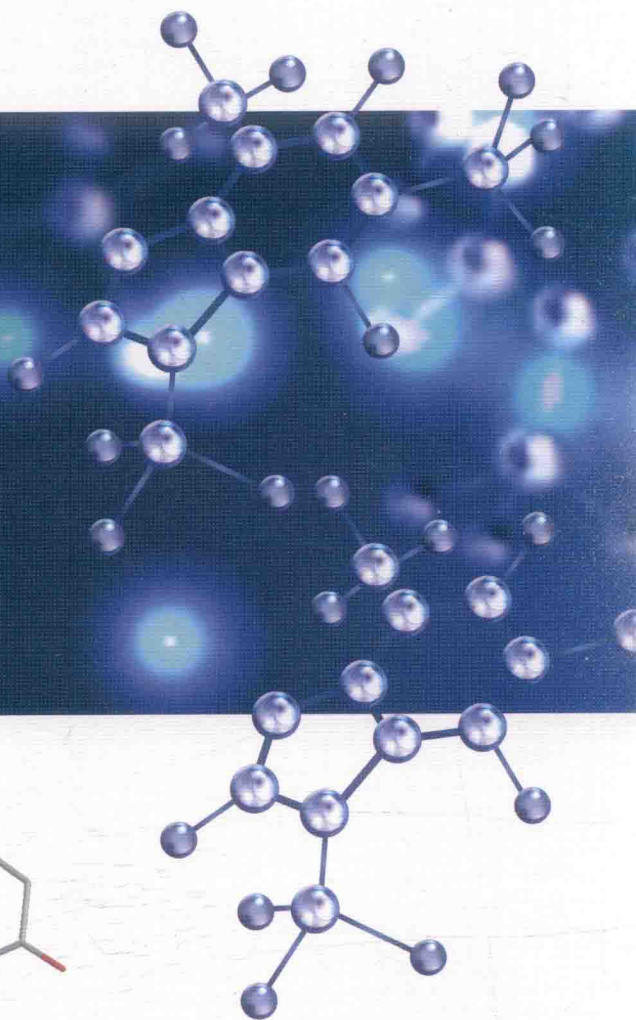
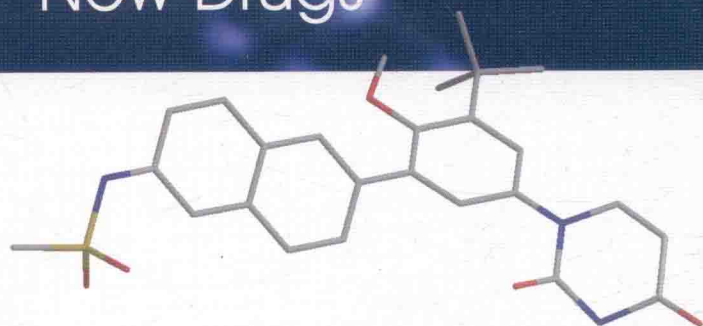


新药化学全合成 路线手册

陈清奇 主编

Total Synthesis
of
New Drugs

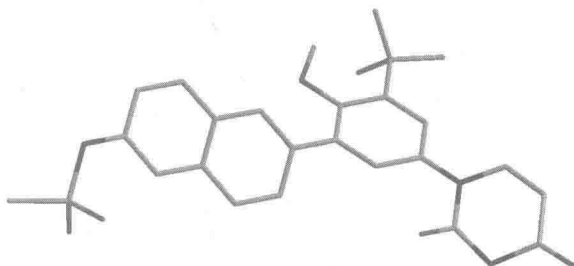


化学工业出版社

新药化学全合成 路线手册

陈清奇 主编

Total Synthesis
of
New Drugs



化学工业出版社

· 北京 ·

本书归纳和综述了新药的化学合成路线。覆盖范围为近 5 年美国 FDA 批准上市的新分子实体药共 109 个。针对每一个药物, 本书给出了药物简介, 药物化学结构信息, 产品上市信息, 药品专利保护和市场独占权保护信息, 化学全合成路线和参考文献等。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, 有较高的实用性和学术价值。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、合成反应条件及文献出处等。本书的特点是: 作者从浩如烟海的科技文献中, 精心挑选出最新、最好和最有实用价值的合成方法, 汇编成化学合成路线图, 内容简洁, 深入浅出, 逻辑性强, 容易理解, 以最少的篇幅表达最多的技术信息, 可帮助读者很快找到他们需要的药物合成方法及最可靠的原始科学论文。

读者对象:

1. 任何从事与化学合成、药物合成、精细化工相关专业的科研人员、企业管理人员。
2. 有机化学专业、药学专业、生物制药专业等大专院校的高年级学生、研究生、教师及科研人员。
3. 从事客户委托的药物原料与药物中间体合成的科研人员、企业管理人员。

图书在版编目 (CIP) 数据

新药化学全合成路线手册/陈清奇主编.—北京: 化学工业出版社, 2017. 5
ISBN 978-7-122-29461-6

I. ①新… II. ①陈… III. ①新药-化学合成-手册
IV. ①TQ460. 31-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 073765 号

责任编辑: 成荣霞
责任校对: 吴 静

文字编辑: 丁建华
装帧设计: 王晓宇

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷: 三河市延风印装有限公司
装 订: 三河市胜利装订厂
787mm × 1092mm 1/16 印张 39 字数 1109 千字 2018 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 298.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

(按姓氏汉语拼音排序)

- | | |
|-----|--------------------|
| 陈清奇 | 美国 MedKoo 生物医药科技公司 |
| 邓 并 | 海南三亚学院 |
| 李江胜 | 长沙理工大学 |
| 王进军 | 烟台大学 |
| 王天宇 | 中国科学院化学研究所 |
| 许启海 | 美国北卡罗来纳大学教堂山分校 |
| 张德晖 | 美国北卡罗来纳大学教堂山分校 |
| 张继振 | 江苏理工学院 |
| 周 文 | 上海交通大学药学院 |

前 言

药品是人类赖以生存和繁衍的必备物质。人类社会发​​展至今，我们越来越期盼好药，特别是具有神奇疗效的新药，我们对药物的依赖也越来越强，对药物的需求也越来越大，这是因为一方面由于人类寿命越来越长，地球上的人口越来越多，用药人口总数会逐年增加；另一方面由于环境恶化，人们生活习惯和食物结构的改变，人类的怪病和新型疾病层出不穷，而已有药物对这些疾病疗效低或者根本无效。因此新药研发一直是发达国家科技发展战略中的重中之重。然而，纵观过去几十年全球新药研发的历史，可以看出，新药研发的难度越来越大，费用也越来越高，新药研发的周期也是越来越长。此外，新药研发产业的投入产出比例远低于其他高科技产业。因此新药研发也成了风险最大、费用最高、周期最长的科技产业之一。一种新药被批准上市，往往是历经千锤百炼和无情淘汰的结果，毫无疑问，一种新药的诞生不但是人类智慧的结晶，也是巨额资金投入的产物，同时也代表人类医药科技发展水平的一个新的里程碑。

自改革开放以后，医药产业历经 30 多年的发展，使我国成为化学合成药物的世界强国，我国的原料药总量目前已经在全球化学合成药物市场领域中占绝对支配地位，原料药出口也成为世界第一，据保守估计，目前全球化学药物的原料供应，60% 以上是直接或者间接来源于中国。中国目前不但拥有全球最多的药物合成化学家和化工工程师，而且还拥有全球最多的药物化学合成企业和产业基地。某些过去极为昂贵的原料药，由于中国化学家和药企的不懈努力和勇于创新，成功地优化了生产工艺，使其生产成本和售价不断下降，让全球广大患者受益。新药，特别是化学合成药，被批准上市后，就会吸引很多中国药物合成化学家和医药生产企业积极主动地研究开发这些药物的生产工艺。本书就是为了顺应国内的行业要求和广大读者的迫切需要而编写的。首先，了解国外最新批准的新药信息对于我国的新药研发有直接的帮助作用和间接的指导意义。我们可以从中吸取经验和教训，避免走弯路，减少浪费和降低损失。其次，研究已知药物合成路线，对于改善现有的合成工艺路线、降低生产成本、合理地设计新的药物合成路线将有很大帮助。对于制药企业而言，一个好的药物合成路线，可以缩短生产周期，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厂目前正在使用的生产工艺。一个被制药工业最后采用的药物化学全合成路线通常都是从实验室的小规模开始，经过数次优化后，再进行公斤级中试合成。中试成功后，再进行试生产，最后逐步完善到大量生产。整个过程需要有机合成化学家、化工工程师、质量检测和质量控制专家、工厂技术人员和管理人员的密切配合。所以每一个成功的药物合成工艺都是众多科学家和工程技术人员共同的智慧结晶。本书所收集和介绍的药品合成路线是全球众多有机化学家及药物化学家的心血与智慧的产物，可从一个侧面反映出人类药物合成技术的最高水准。

过去 10 年，我主编并先后出版了《新药化学全合成手册》(1999—2007) 和《新药化学全合成手册》(2007—2010)，受到国内同行的欢迎和肯定，一些读者朋友也给我提出了很多好的建议，并希望我继续编写续集。本书能够顺利出版，得益于众多朋友和同行的大力支持、热情鼓励和无私帮助。我要特别感谢本书的共同作者：邓井、李江胜、王进军、王天宇、许启海、张德晖、张继振、周文等博士、教授。正是由于这些科学家的艰苦努力和对科学的无私奉献精神，本书才能顺利诞生。按中国的文化传统，我现在已经进入了“知天命”的年纪了，在感慨时光快速流逝之余，更怀念和感激那些曾经帮助我成长的多位科学前辈和导师，包括金声、马金石、姜贵

吉、李成政、李强国、Henz Falk、David Lightner、David Dolphin等。他们有的已经退休，有的已经过世。我希望将此书奉献给他们。此外我还要借此机会感谢所有帮助和关心我的朋友和亲人，他们无私的帮助，热情的鼓励和真挚的友谊成为我坚持为理想而奋斗的动力。此外我还要感谢我的家人，没有他们的大力支持、关心、照顾和鼓励，我不可能在过去的一年内花上大量业余时间潜心编写本书。最后我还要感谢美国北卡罗来纳大学图书馆为我提供的多种免费的专业数据库。

虽然我竭尽全力希望把本书编写得尽善尽美，但限于知识水平，加之时间仓促，书中不足与疏漏之处难免，恳请同行和读者批评指正。

陈清奇 博士

MedKoo Biosciences, Inc.

**2017年5月于美国北卡罗来纳州教堂山市
(Chapel Hill, North Carolina, USA)**

使用说明

本书共包含了近5年美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的新分子实体药,共109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。除此之外,针对每一个药物分子,本书给出该药物的英文通用名、中文通用名、商品名、化学结构、化学式、相对分子质量、精确分子质量、元素分析、美国化学会登记号(CAS登记号)、申报机构、批准日期、药物简介等。其中“药物简介”部分简单介绍了该药物的作用机制。全书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. 本书的读者对象

如果下列任何一条适合于您,本书将对您有参考价值:

- 您是正在从事新药基础研究和临床研究的科研、生产、管理和教学人员。
- 您是药物化学专业的科研和教学人员,包括该专业的高年级学生、硕士生、博士生、博士后等;或者您是生物制药、生物有机、有机合成专业的科研和教学人员,包括该专业的高年级学生、硕士生、博士生、博士后等。
- 您是科技情报人员、政府管理人员、制药企业的决策人员,而且您关心国际上抗癌新药研究开发领域中的最新发展动态和发展趋势,并想了解全球同行竞争对手情况。
- 您是从事药物合作研发组织(Collaboration Research Organization, CRO)业务的科研和管理人员,希望了解新的潜在客户,并希望开拓新的业务领域。

2. 药物英文名

本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。

3. 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,现在使用的简体中文通用名均收录在由中华人民共和国国家药典委员会编纂的《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。由于本书的内容主要是新药,有不少药物在《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,我们将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,并加注“参考译名”字样。

4. 美国化学会 CAS 登记号^①

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,其目的是为了减少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 登记号以流水账形式登记,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 登记号,由此可明显看出其重要性了。截至 2015 年 4 月 13 日, CAS 已经登记了接近 1 亿种有机和无机化合物,0.66 亿种生物序列。并且还以每天 12000 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 2~6 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(H₂O)的 CAS 登记号前两部分是 7732-18,则其校验码=(8×1+1×2+2×3+3×4+7×5+7×6) mod 10=105 mod 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。

5. 申报机构

指该药物临床试验完成后,向 FDA 申请上市的申请人。

6. FDA 批准日期

指该药物获得 FDA 批准上市的日期。

7. 化学结构,化学式,精确分子量,分子量,元素分析

药物的化学结构可以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 ADVANCED)。其网页是 <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>。目前该数据库共含有 40 多万种化合物。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 和 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。其网页是: <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 1600 多个, 生物大分子药物 160 多个, 正在人体临床试验的药物 6000 多个。

化学式、精确分子量和分子量、元素分析是使用美国 Cambridgesoft 公司的 ChemBioDraw Ultra 2010 软件计算得到。

8. 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粹与应用化学联合会 (IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry) 的统一化学命名法。

^① 本部分内容摘自维基百科网页 <http://zh.wikipedia.org> 和美国化学会 (CAS) 的官方网页 <https://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>。

9. 药物简介

药物简介中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。

以下几个网站收集了大量英文药品说明书：

美国处方药名录：www.rxlist.com

美国药品网：www.drugs.com

美国 FDA 新药数据库入门网页：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> 或 <http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>

美国 FDA “橙色药品数据库”入门网页：<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>

10. 药品上市申报信息

这部分内容主要介绍该药物的上市情况，包括剂型或给药途径、规格等。这些内容是从美国 FDA 的药品数据库中查阅而来。数据库的入门网页有：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> 或 <http://www.drugfuture.com/fda/>。

11. 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 ChemOffice Ultra 2010 按统一格式绘制而成。

12. 参考文献

关于参考文献中所使用的期刊和专利代码缩写，本书采用国际上通用的缩写方法，为了方便读者查阅，本书还附上了期刊和专利代码缩写表。

目 录

- Abiraterone Acetate (醋酸阿比特龙) / 001
Acidinium Bromide (阿克利溴铵) / 006
Afatinib (阿法替尼) / 009
Acaftadine (阿卡他定) / 014
Alogliptin (阿格列汀) / 017
Apixaban (阿哌沙班) / 022
Apremilast (阿普斯特) / 028
Avanafil (阿伐那非) / 033
Axitinib (阿西替尼) / 038
Azilsartan Kamedoxomil (阿齐沙坦酯钾盐) / 044
Bazedoxifene (巴多昔芬) / 048
Bedaquiline (贝达喹啉) / 053
Belinostat (贝利司他) / 060
Boceprevir (波西普韦) / 064
Bosutinib (博舒替尼) / 071
Cabozantinib (卡博替尼) / 075
Canagliflozin (卡格列净) / 078
Carfilzomib (卡非佐米) / 083
Ceftaroline Fosamil (头孢洛林酯) / 087
Ceftolozane (噻呋特罗嗪) / 094
Ceritinib (色瑞替尼) / 098
Clobazam (氯巴占) / 101
Cobicistat (可比司他) / 104
Crizotinib (克里唑蒂尼) / 112
Dabigatran Etexilate Mesylate (甲磺酸达比加群酯) / 118
Dabrafenib (达拉菲尼) / 123
Dapagliflozin (达格列净) / 127
Dasabuvir (达沙布韦) / 132
Deferiprone (去铁酮) / 136
Dienogest (地诺孕素) / 138
Dolutegravir (度鲁特韦) / 141
Droxidopa (屈昔多巴) / 145
Efinaconazole (艾氟康唑) / 149
Eliglustat (依利格鲁司特) / 152
Elvitegravir (埃替格韦) / 155
Empagliflozin (依帕列净) / 161
Enzalutamide (恩杂鲁胺) / 166
Eribulin Mesylate (甲磺酸艾日布林) / 168
Eslicarbazepine Acetate (艾利西平醋酸酯) / 175
Estradiol Valerate (雌二醇戊酸酯) / 180
Ezogabine (依佐加滨) / 185
Finafloxacin (非那沙星) / 193
Fingolimod Hydrochloride (盐酸芬戈莫德) / 197
Florbetapir F 18 (氟比他匹) / 205
Flutemetamol F 18 (富特米他) / 211
Gabapentin Enacarbil (加巴喷丁恩那卡比) / 214
Gadobutrol (钆布醇) / 218
Gadoterate Meglumine (钆特酸葡甲胺) / 224
Ibrutinib (依鲁替尼) / 227
Icatibant (艾替班特) / 232
Idelalisib (艾代拉里斯) / 234
Indacaterol (茛达特罗) / 236
Ingenol Mebutate (巨大戟醇甲基丁烯酸酯) / 240
loflupane ¹²³I (碘 [¹²³I]氟潘) / 242
Ivacaftor (依瓦卡特) / 247
Ledipasvir (雷迪帕韦) / 250
Linaclotide (利那洛肽) / 259
Linagliptin (利拉利汀) / 261
Lomitapide (洛美他派) / 267
Lorcaserin (氯卡色林) / 270
Lucinactant (芦西纳坦) / 274
Luliconazole (卢立康唑) / 276
Lurasidone (鲁拉西酮) / 279
Macitentan (马西替坦) / 283
Miltefosine (米替福新) / 286
Mipomersen Sodium (米泊美生钠) / 290
Mirabegron (米拉贝隆) / 292
Naloxegol (纳罗克格) / 296
Netupitant (奈妥吡坦) / 299

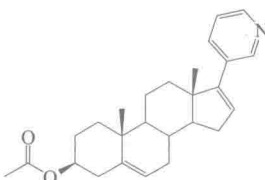
- Nintedanib (尼达尼布) / 303
Olaparib (奥拉帕尼) / 307
Olodaterol (奥达特罗) / 311
Omacetaxine Mepesuccinate (高三尖杉酯碱)
/ 315
Ombitasvir (艾姆伯韦) / 319
Ospemifene (奥培米芬) / 323
Paritaprevir (帕瑞它韦) / 327
Pasireotide (帕瑞肽) / 331
Peramivir (帕拉米韦) / 333
Perampanel (吡仑帕奈) / 337
Pirfenidone (吡非尼酮) / 343
Pomalidomide (泊马度胺) / 345
Ponatinib (泊那替尼) / 351
Regorafenib (瑞戈非尼) / 355
Rilpivirine (利匹韦林) / 357
Riociguat (利奥西呱) / 366
Rivaroxaban (利伐沙班) / 370
Roflumilast (罗氟司特) / 378
Ruxolitinib (鲁索替尼) / 384
Simeprevir (司美匹韦) / 388
Sofosbuvir (索非布韦) / 396
Suvorexant (苏沃雷生) / 401
Tafloprost (他氟前列腺素) / 405
Tasimelteon (他司美琼) / 409
Tavaborole (它瓦波罗) / 413
Tedizolid Phosphate (磷酸特地唑胺) / 415
Telaprevir (替拉瑞韦) / 418
Teriflunomide (特立氟胺) / 426
Ticagrelor (替格瑞洛) / 430
Tofacitinib (托法替尼) / 438
Trametinib (曲美替尼) / 443
Umeclidinium (茈地溴铵) / 447
Vandetanib (凡德他尼) / 450
Vemurafenib (威罗菲尼) / 456
Vilanterol (维兰特罗) / 460
Vilazodone Hydrochloride (盐酸维拉佐酮)
/ 463
Vismodegib (维莫德吉) / 468
Vorapaxar (沃拉帕沙) / 470
Vortioxetine (沃替西汀) / 473
附录 1 本书使用的期刊名称缩写表 / 477
附录 2 专利文献代码 / 481
附录 3 美国药品专利中的用途代码
定义 / 484
附录 4 美国药品市场独占权代码定义 / 530
附录 5 美国 FDA 于 2010—2014 批准上市的
药物名单 / 563
英文索引 / 607
中文索引 / 611
CAS 登记号索引 / 613

Abiraterone Acetate (醋酸阿比特龙)

药物基本信息

英文通用名	Abiraterone Acetate
中文通用名	醋酸阿比特龙
商品名	Zytiga®
CAS 登记号	154229-18-2
FDA 批准日期	2011/04/28
化学名	(3S,10R,13S)-10,13-dimethyl-17-(pyridin-3-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahydro-1H-cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-yl acetate
SMILES 代码	CC(O[C@H]1CC[C@]2(C)C3CC[C@]4(C)C(C(C5=CC=CN=C5)=CCC4C3CC=C2C1)=O

化学结构和理论分析

化学结构	理论分析值
	化学式: C ₂₆ H ₃₃ NO ₂ 精确分子量: 391.25113 分子量: 391.56 元素分析: C, 79.76; H, 8.50; N, 3.58; O, 8.17

药品说明书参考网页

生产厂家产品说明书: <http://www.zytiga.com/>

美国药品网: <http://www.drugs.com/ppa/abiraterone-acetate.html>

美国处方药网页: <http://www.rxlist.com/zytiga-drug.htm>

药物简介

Zytiga 是一种 CYP17^① 抑制剂, 与泼尼松联用, 可用于治疗曾经接受过多西他赛化疗的转移雄激素抵抗性前列腺癌^② 患者。醋酸阿比特龙是一种前体药, 进入体内后, 可转化成阿比特龙, 后者是一种雄激素生物合成抑制剂, 通过抑制 CYP17 酶的活性, 进而抑制雄激素生物合成而发挥疗效。CYP17 酶是一种雄激素生物合成所必需的酶。这种酶主要表达于睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中。

药品上市申报信息

该药物目前有 1 种产品上市。

① CYP17 的全称是: 17 α -hydroxy/C17, 20-lyase (17 α -羟化酶/C17, 20-裂解酶缺陷症)

② 其英文全称是: metastatic castration-resistant prostate cancer。国内很多药品说明书翻译成: 转移去势难治性前列腺癌。

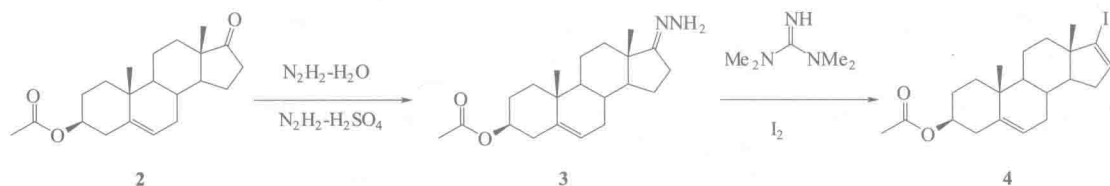
药品名称	ZYTIGA		
申请号	202379	产品号	001
活性成分	Abiraterone Acetate(醋酸阿比特龙)	市场状态	处方药
剂型或给药途径	口服片剂	规格	250mg
治疗等效代码		参比药物	是
批准日期	2011/04/28	申请机构	JANSSEN BIOTECH INC
化学类型	新分子实体药(NME)	审评分类	优先评审药物

药品专利或独占权保护信息

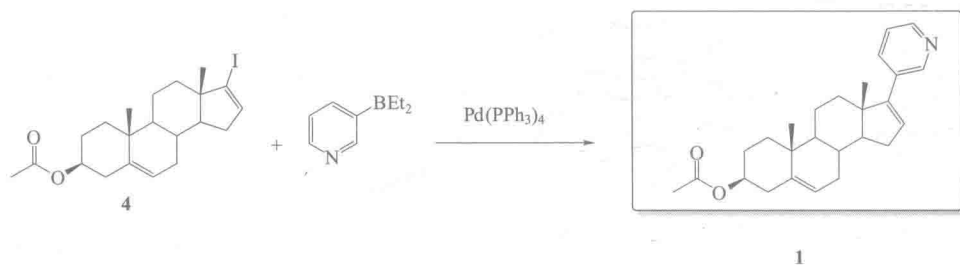
美国专利号或独占权代码	专利或独占权过期日期	专利保护类型、专利名称或市场独占权保护内容
5604213	2016/12/13	化合物专利, 产品专利, 专利用途代码 U-1126
5604213	2016/12/13	化合物专利, 产品专利, 专利用途代码 U-1314
I-663	2015/12/10	参见本书附录关于独占权代码部分
NCE	2016/04/28	参见本书附录关于独占权代码部分

合成路线一

本方法来源于中山大学鲁桂等人发表的专利文献 (CN102816200A), 其特点是以醋酸脱氢表雄酮为起始原料, 将酮羰基转化成脞, 再经历碘代、Suzuki 偶联反应直接合成醋酸阿比特龙。此合成路线操作简便, 3 步反应总收率 34.7%, 产品纯度 98.5%, 且后处理均无需柱色谱分离纯化, 适合工业化生产。



醋酸脱氢表雄酮 (2) 与水合肼和硫酸肼发生亲核加成和消去反应, 得到相应的中间体 3, 经碘代反应得到中间体 4。



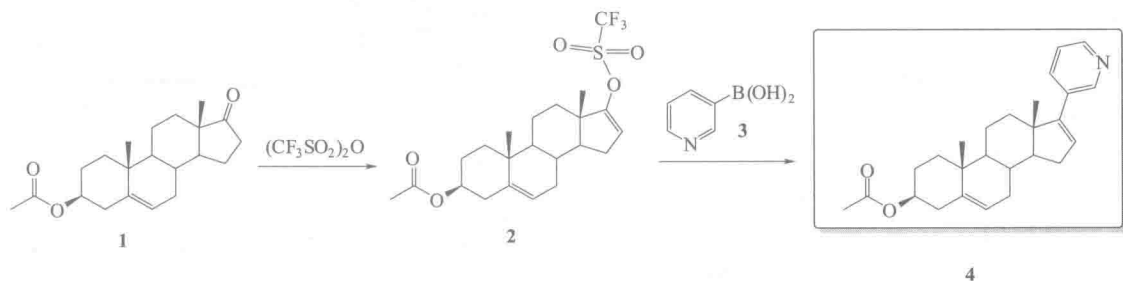
中间体 4 与二乙基 (3-吡啶基) 硼烷, 在钯催化剂 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和碱的存在下, 经过 Suzuki 偶联反应可得到醋酸阿比特龙粗品, 经过纯化后最后可得到醋酸阿比特龙目标化合物, 其产率为 43.5%。

原始文献

CN102816200A.

合成路线二

本合成方法来源于 Biomarin Pharmaceutical Inc 发表的专利文献 WO 2012083112, 其特点是以化合物 **1** 为原料, 与三氟甲磺酸酐反应得到中间体 **2**, 经 Suzuki 偶联反应可得到醋酸阿比特龙。



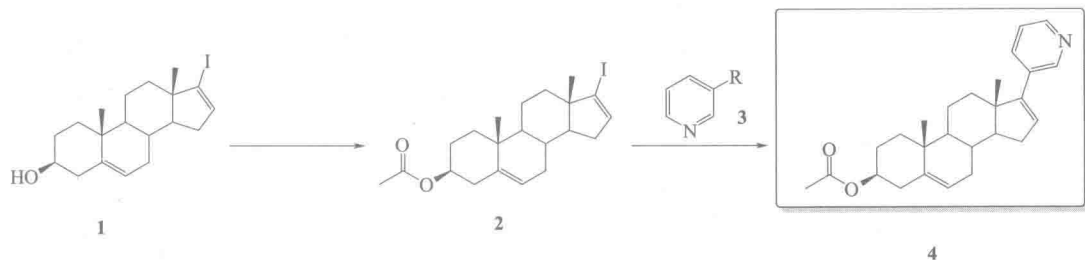
化合物 **1** 在三乙胺和三氟甲磺酸酐 (trifluoromethane sulfonic anhydride, TF_2O) 的作用下转化为相应的三氟甲磺酸酯 **2**, 产率为 35.7%。化合物 **2** 在 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 的催化下与化合物 **3** 反应, 得到目标产物 **4**, 产率为 73%。

原始文献

WO2012083112.

合成路线三

本合成路线来源于北京万全阳光医药科技有限公司发表的专利文献 (CN 102838649 A)。该专利包含下述步骤: 在有机溶剂中, 化合物 **1** 乙酰化得到化合物 **2**。化合物 **2** 与卤代吡啶偶联得到目标产物。本发明提供了一种醋酸阿比特龙的制备方法, 降低成本。



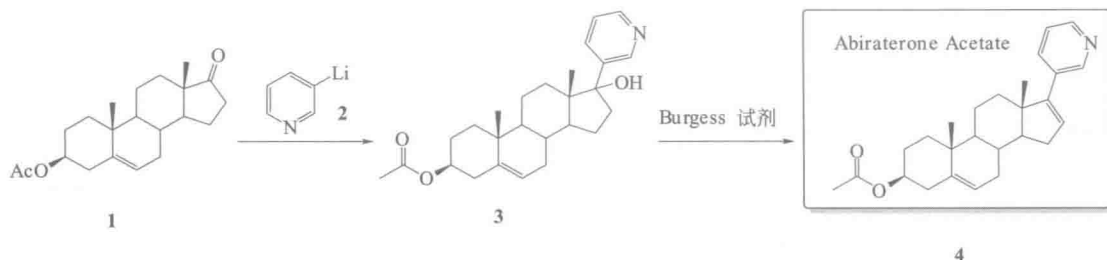
17-碘代-阿比特龙-5,16-二烯-3 β -醇(**1**)乙酰化得到化合物 **2**。化合物 **2** 与卤代吡啶 (**3**) 进行偶联得到醋酸阿比特龙 (**4**)。

原始文献

CN 102838649 A.

合成路线四

该合成方法来源于苏州明锐医药科技有限公司许学农发表的专利文献 (CN 103450313 A)。该专利描述了一种醋酸阿比特龙 (**4**) 的合成方法, 包括如下步骤: 以醋酸脱氢表雄酮 (**1**) 为原料, 与 3-吡啶基锂 (**2**) 发生加成反应生成 17-(3-吡啶)-17-羟基-雄甾-5-烯-3 β -醇醋酸酯 (**3**); 中间体 **3** 在伯吉斯 (Burgess) 试剂作用下发生消去反应得到醋酸阿比特龙 (**4**)。



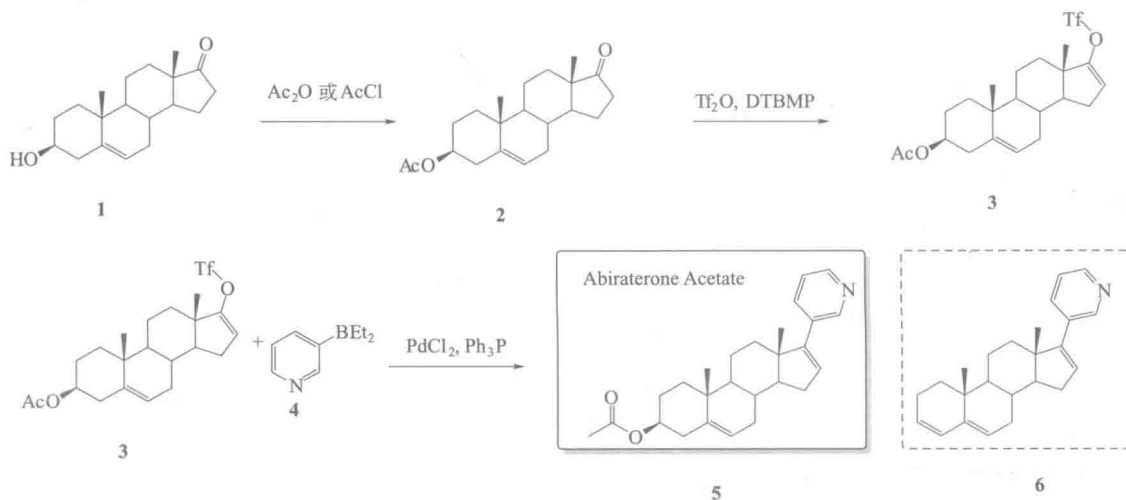
醋酸脱氢表雄酮 (1) 与 3-吡啶基锂 (2) 发生加成反应生成中间体 17-(3-吡啶)-17-羟基-雄甾-5-烯-3 β -醇醋酸酯 (3), 其产率为 87%, 中间体 3 在伯吉斯试剂 [N-(三乙基铵磺酰) 氨基甲酸甲酯, Burgess reagent] 作用下发生消去反应得到醋酸阿比特龙 (4), 产率为 90%。

原始文献

CN 103450313 A.

合成路线五

以下合成方法来源于英国 British Tech Group 发表的专利文献。该方法的特点是以脱氢表雄酮 (1) 为原料, 经酰化得到化合物 2。中间体 2 再转化成三氟甲磺酸酯 (3)。后者再与二乙基 (3-吡啶基) 硼烷 (4) 发生偶联反应制得醋酸阿比特龙 (5)。依据中国专利第 CN101044155 号研究指出, 由于三氟甲磺酸酯制备过程中使用了碱性催化剂 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP), 容易发生乙酰消去反应得到化合物 6, 使得收率降低且很难纯化, 影响该工艺的产业化效果。

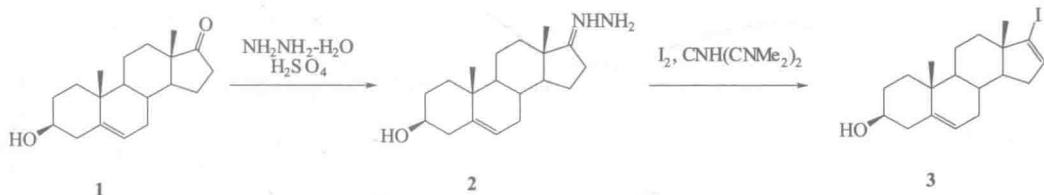


原始文献

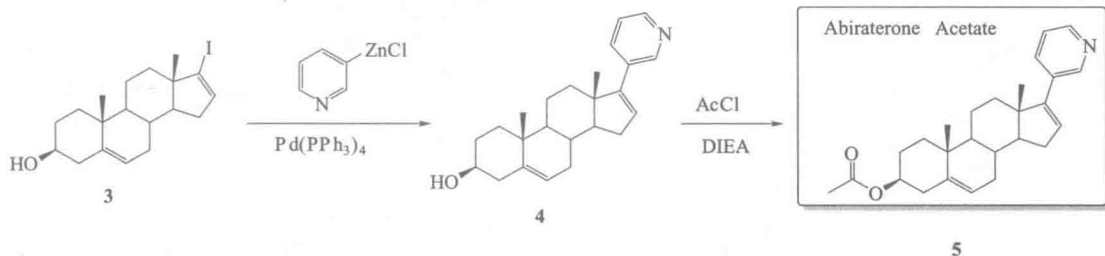
WO 1993020097 A1.

合成路线六

以下合成路线来源于山东新时代药业有限公司王红波、赵志全等发表的专利文献 (CN 102627681 A)。其特点是以脱氢表雄酮 (1) 为原料, 先后与水合肼、碘反应, 得到 17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 β -醇 (3), 然后在四三苯膦基钯的催化下与 3-吡啶卤化锌发生 Negishi 偶联反应制得阿比特龙, 最后用乙酰氯或乙酸酐酯化, 得到目标产物醋酸阿比特龙 (5)。



脱氢表雄酮 (1) 在稀硫酸催化下和水合肼反应, 得到脱氢表雄酮-17-腈 (2), 脱氢表雄酮-17-腈 (2) 在四甲基胍的催化下与碘反应, 得到 17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 β -醇 (3)。



17-碘-雄甾-5,16-二烯-3 β -醇 (3) 在四三苯基膦钯的催化下与 3-吡啶氯化锌偶联得到阿比特龙 (4)。在二异丙基乙胺 (DIEA) 存在下, 阿比特龙 (4) 与乙酰氯或乙酸酐反应得到醋酸阿比特龙 (5)。

原始文献

CN 102627681 A.

参考文献

- [1] Bury P S. Process for the preparation of 17-0-vinyl-triflates as intermediates in the synthesis of steroid derivatives. WO2006021777A1, 2006.
- [2] Chu D, Wang B, Ye T. Preparation of steroidal CYP11B, CYP17, and/or CYP21 inhibitors for treating androgen-dependent conditions. WO2012083112A2, 2012.
- [3] Derrien Y, Poirier P, Forcato M, Pintus T, Cotarca L, Meunier S, Graindorge L. Process for preparing 17-substituted steroids from dehydroepiandrosterone. WO2013053691A1, 2013.
- [4] Haidar S, Hartmann R W. C16 and C17 substituted derivatives of pregnenolone and progesterone as inhibitors of 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase; Synthesis and biological evaluation. Arch Pharm (Weinheim, Ger), 2003, 335 (11-12): 526-534.
- [5] Hunt N J. Preparation of methanesulfonate salts of abiraterone 3-esters and recovery of salts of abiraterone 3-esters from solution in methyl tert-butyl ether. WO2006021776A1, 2006.
- [6] Lu G, Yan H, Chen H, Tang Y, Zhang L. Large-scale method for preparing Abiraterone acetate with dehydroepiandrosterone acetate as starting material. CN102816200A, 2012.
- [7] Perez Encabo A, Turiel Hernandez J A, Gallo Nieto F J, Lorente Bonde-Larsen A, Sandoval Rodriguez C M. Synthesis of abiraterone and related compounds. WO2013030410A2, 2013.
- [8] Potter G A, Hardcastle I R. Synthesis of 17-(3-pyridyl) steroids. GB2282377A, 1995.
- [9] Qian J, Qin H, Liu F, Chen Y, Zhang G, Fan X. Method for commercial process to prepare Abiraterone acetate. CN102558274A, 2010.
- [10] Qian J, Zhu Y, Qin H, Li R, Yin Z, Zhang G. Method for purifying Abiraterone acetate. CN102030798A, 2010.
- [11] Wang H, Zhao J, Zhang J. Method for purifying Abiraterone acetate. CN102731605A, 2012.
- [12] Zhai F, Wang C, Bian S, Chen Y. Method for preparation of Abiraterone acetate. CN102838649A, 2012.
- [13] Zhao Z, Wang H. Method for preparation of Abiraterone acetate with dehydroepiandrosterone. CN102627681A, 2012.

(陈清奇)

Aclidinium Bromide (阿克利溴铵)

药物基本信息

英文通用名	Aclidinium Bromide
中文通用名	阿克利溴铵
商品名	Tudorza Pressair
CAS 登记号	320345-99-1
FDA 批准日期	2012/7/23
化学名	[(8R)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-8-yl] 2-hydroxy-2,2-dithiophen-2-ylacetate bromide
SMILES 代码	<chem>O=C(O[C@H]1C[N+]2(CCCOC3=CC=CC=C3)CCC1CC2)C(C4=CC=CS4)(O)C5=CC=CS5.[Br-]</chem>

化学结构和理论分析

化学结构	理论分析值
	化学式: $C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$ 精确分子量: 563.0800 分子量: 564.55 元素分析: C, 55.31; H, 5.36; Br, 14.15; N, 2.48; O, 11.34; S, 11.36

药品说明书参考网页

生产厂家产品说明书: <http://www.tudorza.com/>

美国药品网: <http://www.drugs.com/monograph/aclidinium-bromide.html>

美国处方药网页: <http://www.rxlist.com/tudorza-pressair-drug.htm>

药物简介

Tudorza Pressair (阿克利溴铵, Aclidinium Bromide) 适用于长期、伴随慢性阻塞性肺病 (COPD) 支气管痉挛的维持治疗, 包括慢性支气管炎和肺气肿。阿克利溴铵是一种吸入、长效、选择性毒蕈体碱性胆碱能受体拮抗剂 (M 受体拮抗剂), 对 M1~M5 毒蕈碱受体亚型有相似的亲和力和, 通过抑制在平滑肌的 M3 受体的药理作用导致支气管扩张。阿克利溴铵是继异丙托溴铵和噻托溴铵后, 第 3 个上市的抗胆碱能支气管扩张药, 其起效速度比噻托溴铵快, 且安全、耐受性好, 不良反应少。

药品上市申报信息

该药物目前有 1 种产品上市。