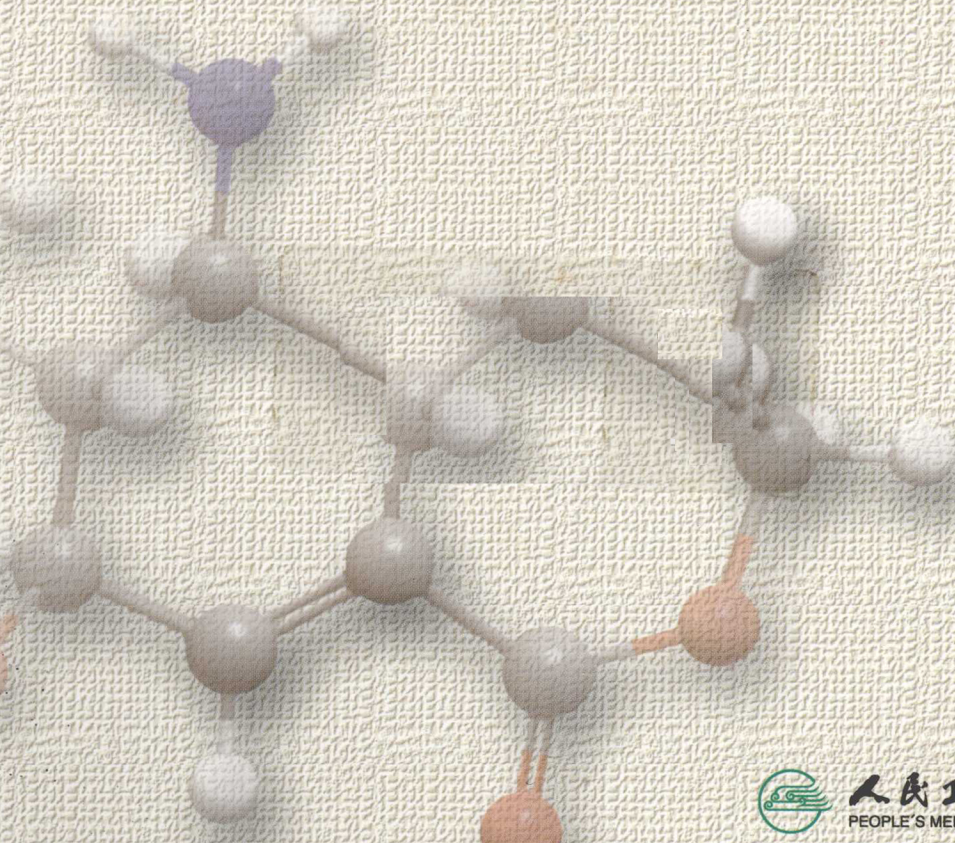
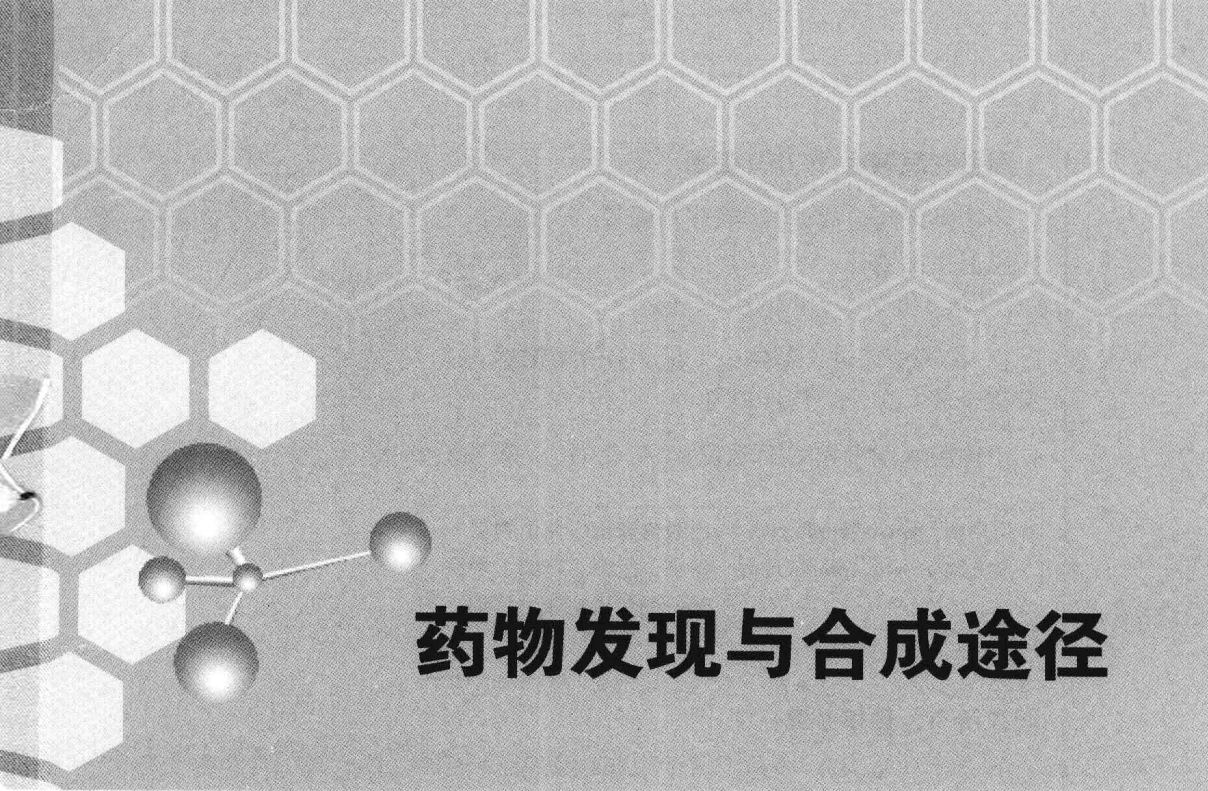


药物发现与 合成途径

陈芬儿 [编著]



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



药物发现与合成途径

陈芬儿 编著

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物发现与合成途径/陈芬儿编著. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 4
ISBN 978-7-117-13804-8

I. ①药… II. ①陈… III. ①药物化学—
有机合成 IV. ①TQ460.3

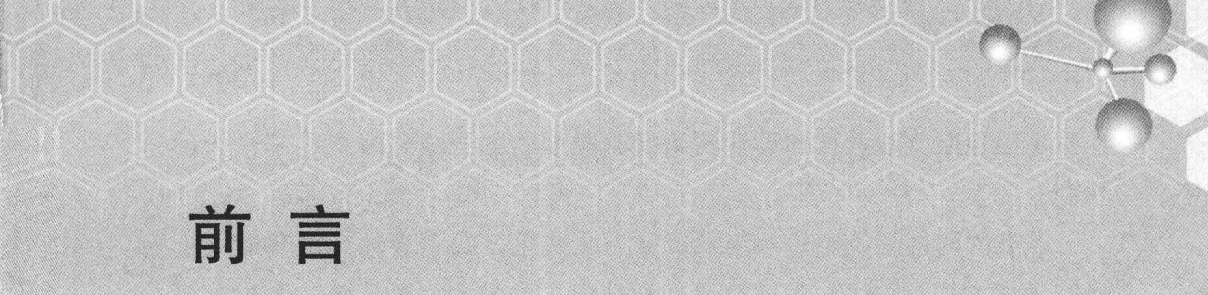
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 232145 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

药物发现与合成途径

编 著: 陈芬儿
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 尚艺印装有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 710×1000 1/16 印张: 34 插页: 4
字 数: 546 千字
版 次: 2011 年 4 月第 1 版 2011 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-13804-8/R · 13805
定 价: 89.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



前言

众所周知,每一个新药的诞生都是人类医药发展史上的里程碑。药物可减轻患者的痛苦,延长人类的寿命,改善和提高人们的生活质量。可是药物发现之路是极其艰辛的,它不仅需要丰富的创造力、渊博的科学知识和持之以恒的信念,而且还需要耗费巨额的财力,是一项异常艰苦卓绝的探险活动。因此,在药物发现的历史长河中无处不充满着某一新药的发现所包含的曲折的历程和生动的故事。而随着以功能基因和蛋白质组学为特征的后基因时代的到来以及计算机科学和高通量筛选等新技术的广泛运用,药物的发现可从早期盲目性的广泛筛选到合理分子定向设计,必将极大地提高药物发现的针对性和成功率,药物高产出的时代在不远的将来即将来临。

药物合成工艺化学是药物研发的另一个重要分支。它是将药物合成从实验室研究推向工业化生产的一个重要环节。设计一条既符合于生产实际又能满足于经济合理、环境友好的最佳合成工艺路线与药物发现具有同等的重要性和艰难性。药物合成路线的设计是一门科学和艺术交融的产物,每一种药物的合成研究都是一次科学高峰的攀登。理想合成路线的设计应注重有机化学反应的运用,综合考虑劳动生产率的提高、过程和控制、原辅料和能源的消耗、操作的难易程度、后处理分离方法以及三废处理利用等诸多因素。由此可见,解决这些问题是药物研发过程中一件十分有趣且富有挑战性的任务,无不体现研究者的非凡的智慧和努力。

本书从 1980~2000 年间世界首次上市的药物中精选了 40 种具有代表性的药物,阐述了每种药物详尽的研究方法和开发过程,这为新药研发提供了有益的科学思维方法和启示。同时,我们还推荐了具有潜在工业化价值的合成途径且描述了每种药物详细的制备程序,并以图解的方式指出了推荐合成路线中所采用的关键合成反应与合成技术及其在药物分子骨架构建中的作用,这无疑对现有上市的药物和类似物的合成路线的设计具有重要的指导意义。此外,还归纳了每种药物的其它合成路线。这对药物化学

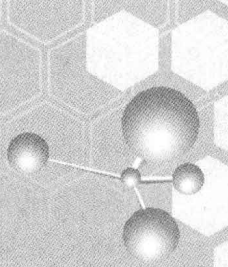
工作者因地制宜地选择和设计药物及其类似物的合成路线提供了极大的便利。

本书的问世是我长达八年艰苦努力之成果。我由衷地感谢我的博士研究生熊方均、梁永宏、曾兆森等同学搜集了大量的文献资料。我也感谢人民卫生出版社对本书提供的支持和帮助。虽然我对本书的编写竭尽全力,但限于才识不足,书中的不妥和疏漏之处也在所难免,恳请同行和读者指正。

复旦大学 陈芬儿

2011年2月16日

常用试剂及基团缩写



Ac 乙酰基	DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
acac 乙酰丙酮	DIBALH 二异丁基氢化铝
Acet 丙酮	DIPA 二异丙胺
AIBN 偶氮二异丁腈	DIPEA 二异丙基乙基胺
Am 戊基	DMA <i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
Bn 苄基	DMAP 对二甲氨基吡啶
Boc 叔丁氧甲酰基	DMF <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
BPO 过氧化苯甲酰	DMFDMA <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺二甲缩醛
BTC 三光气	DMG 丁二酮肟
Bu 丁基	DMP 二甲氧基丙基
Bz 苯甲酰基	DMSO 二甲基亚砷
CAN 硫酸铈铵	DPM 二苯甲基
Cbz 苄氧甲酰基	DPTBS 叔丁基二苯基硅基
CDI 羰基二咪唑	EDCI 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺
CSA 樟脑磺酸	EDTA 乙二胺四乙酸
CTAB 十六烷基三甲基溴化铵	EMME 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯
DABCO 三乙烯二胺	Et 乙基
DAM 二对甲氧基苯基甲基	HMDS 六甲基二硅胺
DBDMH 二溴二甲海因	HOBt 1-羟基苯并三唑
DBU 1,8-二氮杂环[5,4,0]十一-7-烯	Im 咪唑
DCC 二环己基碳酰二亚胺	LDA 二异丙胺基锂
DCE 1,2-二氯乙烷	LTBAH 三叔丁基氢化铝锂
DCHA 二环己胺	MBTS 二硫化二苯并噻唑
DDQ 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌	
DEAD 偶氮二甲酸二乙酯	

MCPBA 间氯过氧苯甲酸

Me 甲基

MEK 丁酮

MOM 甲氧基甲基

Ms 甲磺酰基

MTBAC 甲基三丁基氯化铵

MTBE 甲基叔丁基醚

NBS *N*-溴代丁二酰亚胺

NCS *N*-氯代丁二酰亚胺

NMM *N*-甲基吗啉

NMP *N*-甲基吡咯烷酮

PCC 氯铬酸吡啶盐

Ph 苯基

Phth 邻苯二甲酰基

Piv 新戊酰基

PMB 对甲氧基苄基

PMP 对甲氧基苯基

PPA 多聚磷酸

PPE 多聚磷酸酯

Pr 丙基

PTSA 对甲苯磺酸

Py 吡啶

SDBS 十二烷基磺酸钠

TBAB 四丁基溴化铵

TBAC 四丁基氯化铵

TBAF 四丁基氟化铵

TBAHS 四丁基硫酸氢铵

TBAI 四丁基碘化铵

TBDMS 叔丁基二甲基硅基

TBDPS 叔丁基二苯基硅基

TCBQ 四氯苯醌

TCCA 三氯异氰脲酸

TEBAC 苄基三乙基氯化铵

TEMPO 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物

TES 三乙基硅基

Tf 三氟甲磺酰基

TFA 三氟乙酸

TFAA 三氟乙酸酐

THF 四氢呋喃

TMEDA 四甲基乙二胺

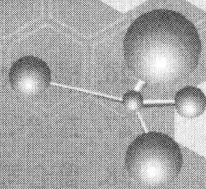
TMS 三甲基硅基

Tol 甲苯

Tr 三苯甲基

Ts 对甲苯磺酰基

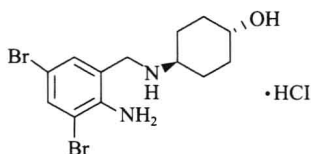
目 录



1. 盐酸氨溴索 Ambroxol Hydrochloride	1
2. 苯磺酸氨氯地平 Amlodipine Besylate	11
3. 阿伐他汀钙 Atorvastatin Calcium	23
4. 卡托普利 Captopril	57
5. 头孢地尼 Cefdinir	67
6. 头孢克肟 Cefixime	79
7. 右雷佐生 Dexrazoxane	87
8. 盐酸多佐胺 Dorzolamide Hydrochloride	94
9. 法罗培南钠 Faropenem Sodium	103
10. 氟康唑 Fluconazole	131
11. 氟伐他汀钠 Fluvastatin Sodium	142
12. 更昔洛韦 Ganciclovir	152
13. 厄贝沙坦 Irbesartan	163
14. 盐酸伊立替康 Irinotecan Hydrochloride	184
15. 拉西地平 Lacidipine	207
16. 拉米夫定 Lamivudine	213
17. 兰索拉唑 Lansoprazole	226
18. 左氧氟沙星 Levofloxacin	236
19. 氯雷他定 Loratadine	252
20. 氯沙坦钾 Losartan Potassium	263
21. 盐酸米那普仑 Milnacipran Hydrochloride	281
22. 盐酸米托蒽醌 Mitoxantrone Hydrochloride	289
23. 孟鲁司特钠 Montelukast Sodium	298
24. 诺氟沙星 Norfloxacin	324
25. 氧氟沙星 Ofloxacin	336

26. 磷酸奥司他韦 Oseltamivir Phosphate	346
27. 盐酸吡格列酮 Pioglitazone Hydrochloride	375
28. 普仑司特 Pranlukast	385
29. 利培酮 Risperidone	400
30. 苯甲酸利扎曲坦 Rizatriptan Benzoate	411
31. 马来酸罗格列酮 Rosiglitazone Maleate	421
32. 盐酸芦氟沙星 Rufloxacin Hydrochloride	431
33. 枸橼酸西地那非 Sildenafil Citrate	439
34. 盐酸螺普利 Spirapril Hydrochloride	454
35. 司坦夫定 Stavudine	467
36. 琥珀酸舒马曲坦 Sumatriptan Succinate	482
37. 替米沙坦 Telmisartan	493
38. 盐酸特比萘芬 Terbinafine Hydrochloride	507
39. 盐酸文拉法辛 Venlafaxine Hydrochloride	517
40. 齐多夫定 Zidovudine	526
索引	540

trans-4-[(2-Amino-3,5-dibromophenylmethyl) amino] cyclohexanol hydrochloride



$C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ (414.56)

CAS [18683-91-5]^①

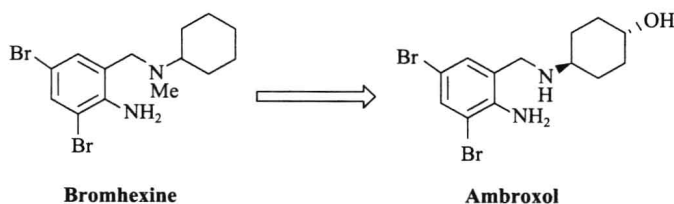
CAS [23828-92-4]

Boehringer Ingelheim (German)

1984 (Japan)

Mucosolvan, Abramem, Bronchopront, Coughnol, Duramucal, Fluibron, Fluixol, Frenopect, Lindoxyl, Mucofar, Mucolar, Mucovent, Lasolvan

1.1 药物发现^[1]



溴己新 (Bromhexine) 系鸭嘴花碱 (Vasicine)^② 的衍生物, 是德国 Boehringer Ingelheim 公司于 20 世纪 60 年代初开发上市的呼吸道黏液溶解剂。此公司在用整体动物研究溴己新的代谢过程中, 将放射性同位素¹⁴C 标记于溴己新分子中, 进行代谢产物的分离、结构确定、定量和代谢方式等研究, 结果揭示从¹⁴C-溴己新的家兔口服后的尿液正丁醇提取液中通过二维薄层色谱

① 游离碱。

② 鸭嘴花碱是从鸭嘴花 (*Adhatoda vasica*) 中提取的一种生物碱。鸭嘴花是一种原产于印度, 民间用于止咳、支气管扩张和化痰的草药。

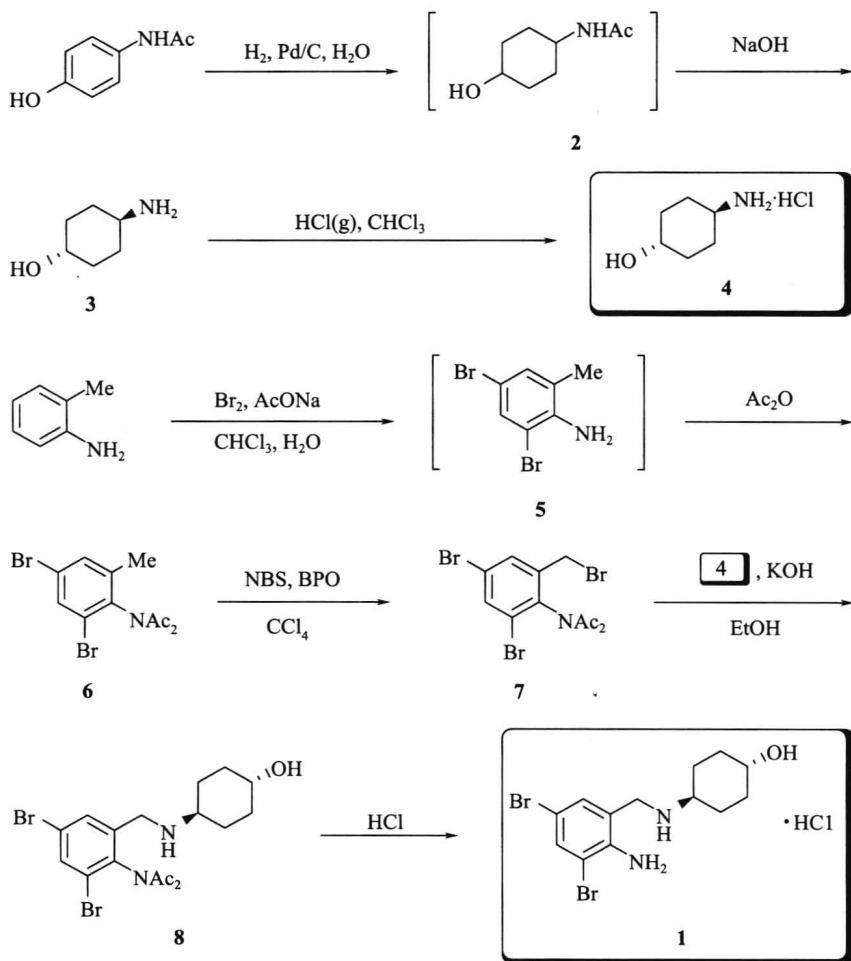
(2D TLC)分离并确证了 12 种¹⁴C-溴己新的代谢产物,1967 年此公司的 Keck 博士完成了 12 种溴己新代谢物的化学合成。药理学研究表明,溴己新的 N-去甲基化以及环己烷的 C-4 位羟基化的反式代谢产物(即氨溴索)为代谢活化产物^①。它对黏液的溶解作用明显优于溴己新且显示出较低的毒副作用。此外,此药还具有刺激肺泡Ⅱ型上皮细胞合成和分泌肺泡表面活性物质,促进纤毛上皮的再生和纤毛正常功能的恢复,加速黏膜纤毛的运动,降低气道阻力和黏液的附着力等溴己新不具备的独特药理作用。氨溴索的发现是基于药物代谢研究发现新药的成功范例之一。

1.2 药理作用与适应证

呼吸道黏液溶解剂。本品可抑制支气管黏液腺和杯状细胞中酸性黏多糖的合成,能裂解痰中酸性黏多糖纤维,尤其能刺激肺泡Ⅱ型上皮细胞合成和分泌肺泡表面活性物质,促进纤毛上皮的再生和纤毛正常功能的恢复,加速黏膜纤毛的运动,降低气道阻力和黏液的附着力,改变痰液的流变学,促进排痰。此外,本品还具有如下药理作用:1)刺激细胞内的谷胱甘肽系统,促进细胞内的谷胱甘肽(GSH)的合成,从而对抗氧自由基的破坏作用;2)抑制炎性介质释放如组胺、白三烯等;3)松弛呼吸道平滑肌和抑制组胺所诱发的气道平滑肌收缩,而产生显著的镇咳作用;4)可提高抗生素在肺组织的药物浓度,提高抗生素效果。本品在给药后,药物从血液向组织迅速分布,主要分布于肺、肝、肾等组织,其中肺部有效成分浓度最高,血浆蛋白结合率为 90%。 $t_{\max}$ 为 0.5~3h, $t_{1/2}$ 约为 7h,无累积效应。本品主要在肝脏代谢,代谢产物约 90%由肾脏清除。

本品在临床上适用于伴有痰液分泌异常或排痰功能不良的急、慢性支气管肺疾病的祛痰治疗,尤其是慢性支气管炎急性发作、喘息性支气管炎、支气管哮喘等症。

① 药物经生物转化(biotransformation)所产生的结果,若活性降低或失去,即为代谢失活(metabolic inactivation);而有些药物被代谢转化后活性会提高或产生新的药理作用,即为代谢活化(metabolic activation)。

1.3 推荐合成途径^[2~3]

一、反式-4-氨基环己醇(3)

将对乙酰氨基苯酚(1328kg, 8.8kmol)和水(3460L)置高压釜中, 搅拌溶解后, 用氢氧化钠调至 pH 7, 加入 10% 钨碳(13.8kg)和水(16.2L)的混合物, 通入氮气赶尽釜内空气。于 100℃ 和氢压 450kPa 搅拌 24~36h。反应毕, 冷却至 30~40℃, 过滤回收钨碳催化剂。向滤液^①中加入 50% 氢氧化钠溶液

① 系化合物 2, E/Z=2:8。

(1382L),加热搅拌回流 6h。反应毕,冷至 -10°C ,继续搅拌 1h,静置。大量固体析出,过滤,冰水洗,得粗品 **3**。向其中加入甲苯(10.7kL),并于 30kPa 压力下共沸带水。在脱水完毕后,加入活性炭(18kg)和甲苯(33L)混合得到的悬浮液,回流 1h。趁热滤去活性炭,甲苯洗涤。合并滤液和洗液,冷却至室温,析出结晶。过滤,滤饼用甲苯洗涤,于 40°C 真空干燥,得白色晶体 **3** (665.9kg,65.8%),mp $110\sim 111^{\circ}\text{C}$ 。

二、反式-4-氨基环己醇盐酸盐(**4**)

将 **3**(23g,0.20mol)和氯仿(150ml)置反应瓶中,搅拌溶解。于室温下通入氯化氢气体至不再析出固体为止。过滤,滤饼用氯仿洗涤,干燥,得白色晶体 **4**(28.8g,95%),mp $226\sim 227^{\circ}\text{C}$ 。

三、3,5-二溴-2-二乙酰氨基甲苯(**6**)

将邻甲基苯胺(10.7g,0.1mol)、乙酸钠(17.5g,0.21mol)、氯仿(50ml)和水(60ml)置反应瓶中,于室温搅拌下缓慢滴加溴素(35g,0.22mol)溶于氯仿(50ml)的溶液。滴毕,搅拌 20min 后,滴加 10%焦亚硫酸钠溶液除去过量的溴,分出有机层,水洗,无水硫酸钠干燥,减压回收溶剂。向剩余物^①中加入乙酸酐(300ml),搅拌加热回流 3h。反应毕,减压回收溶剂至干,冷却,析出固体。用乙醇重结晶,得白色结晶性粉末 **6**(31.8g,91%),mp $88\sim 90^{\circ}\text{C}$ 。

四、3,5-二溴-2-二乙酰胺基苄溴(**7**)

将 **6**(28g,80mmol)、*N*-溴代丁二酰亚胺(14.3g,80mmol)、过氧化苯甲酰(0.3g)和无水四氯化碳(270ml)置干燥反应瓶中,加热搅拌回流 10h。反应毕,过滤^②。滤液回收溶剂,冷却,析出固体。用乙醇重结晶,于 50°C 干燥,得灰白色结晶性粉末 **7**(30.5g,89%),mp 126°C 。

五、反式-4-[*N*-(3,5-二溴-2-二乙酰胺基)苯甲基]氨基环己醇(**8**)

将 **4**(23g,0.15mol)、氢氧化钾(8g,0.14mol)和乙醇(200ml)置反应瓶中,搅拌溶解,有结晶析出,过滤,向滤液中加入 **7**(21.5g,50mmol),加热搅拌回流 8h。反应毕,将反应液倾入水中,静置 2h,有固体析出。过滤,滤饼用乙醇重结晶,得白色结晶性粉末 **8**(16g,69%),mp $120\sim 121^{\circ}\text{C}$ 。

① 系化合物 **5**,不经分离直接用于酰胺化反应。

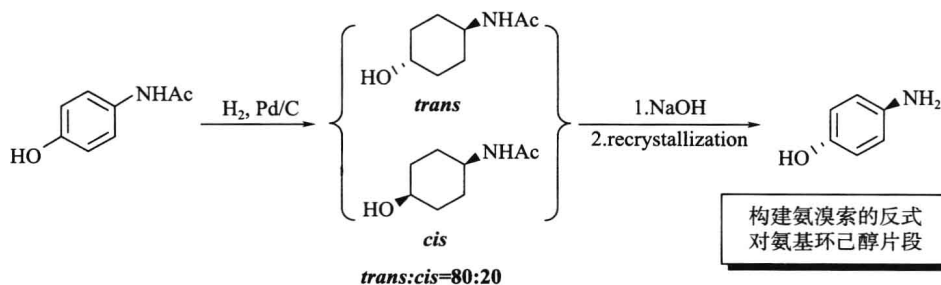
② 回收琥珀酰亚胺。

六、盐酸氨溴索(1)

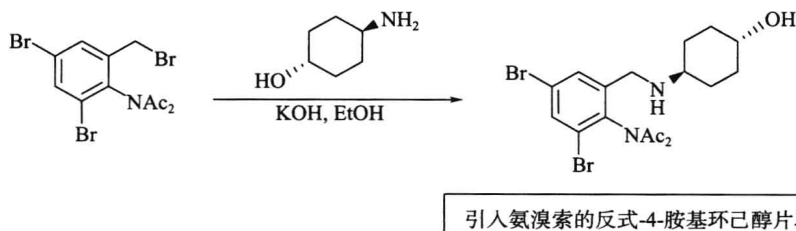
将 **8** (9.2g, 20mmol) 和 10% 盐酸 (150ml) 置反应瓶中, 搅拌加热回流 18h。反应毕, 冷却, 于冰箱中放置过夜, 析出固体, 过滤, 用水重结晶, 得白色结晶性粉末 **1** (6.8g, 82%), mp 235~238°C (dec)。

1.4 关键合成反应与技术

对乙酰氨基苯酚的钯碳催化高压选择性氢化反应

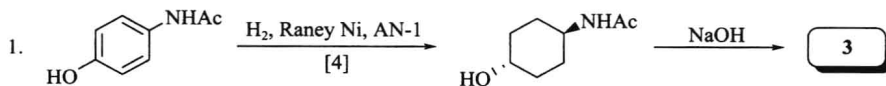


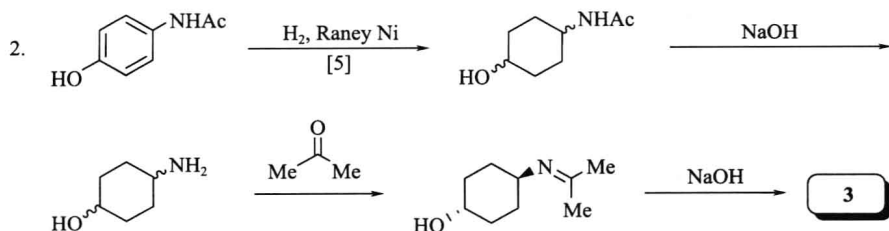
反式-4-胺基环己醇的 Hofmann 烷基化反应



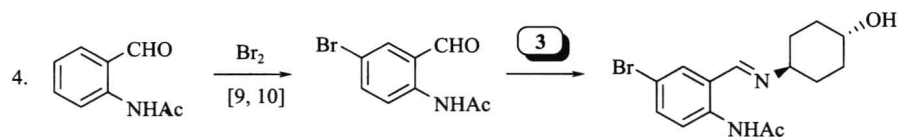
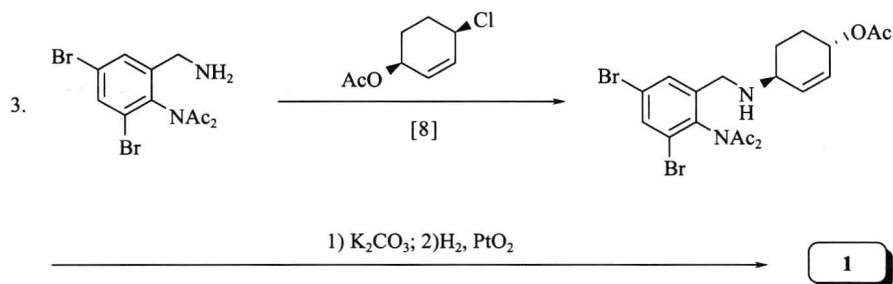
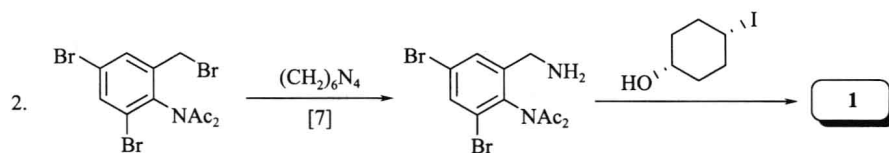
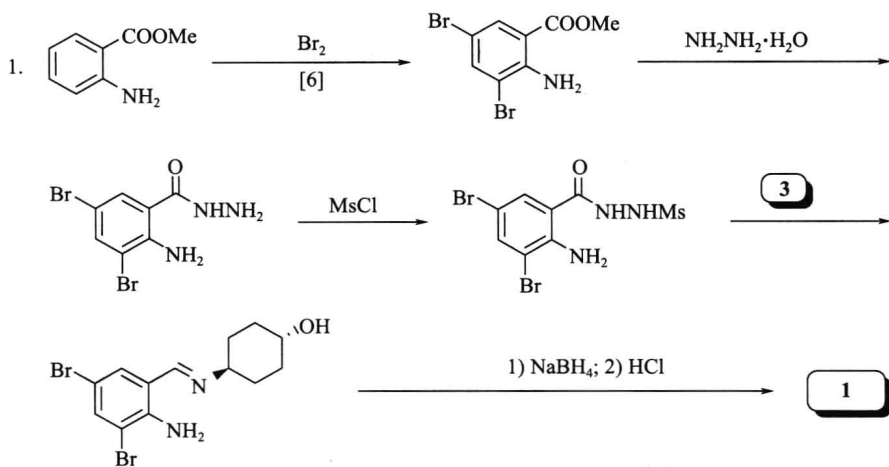
1.5 其他合成途径

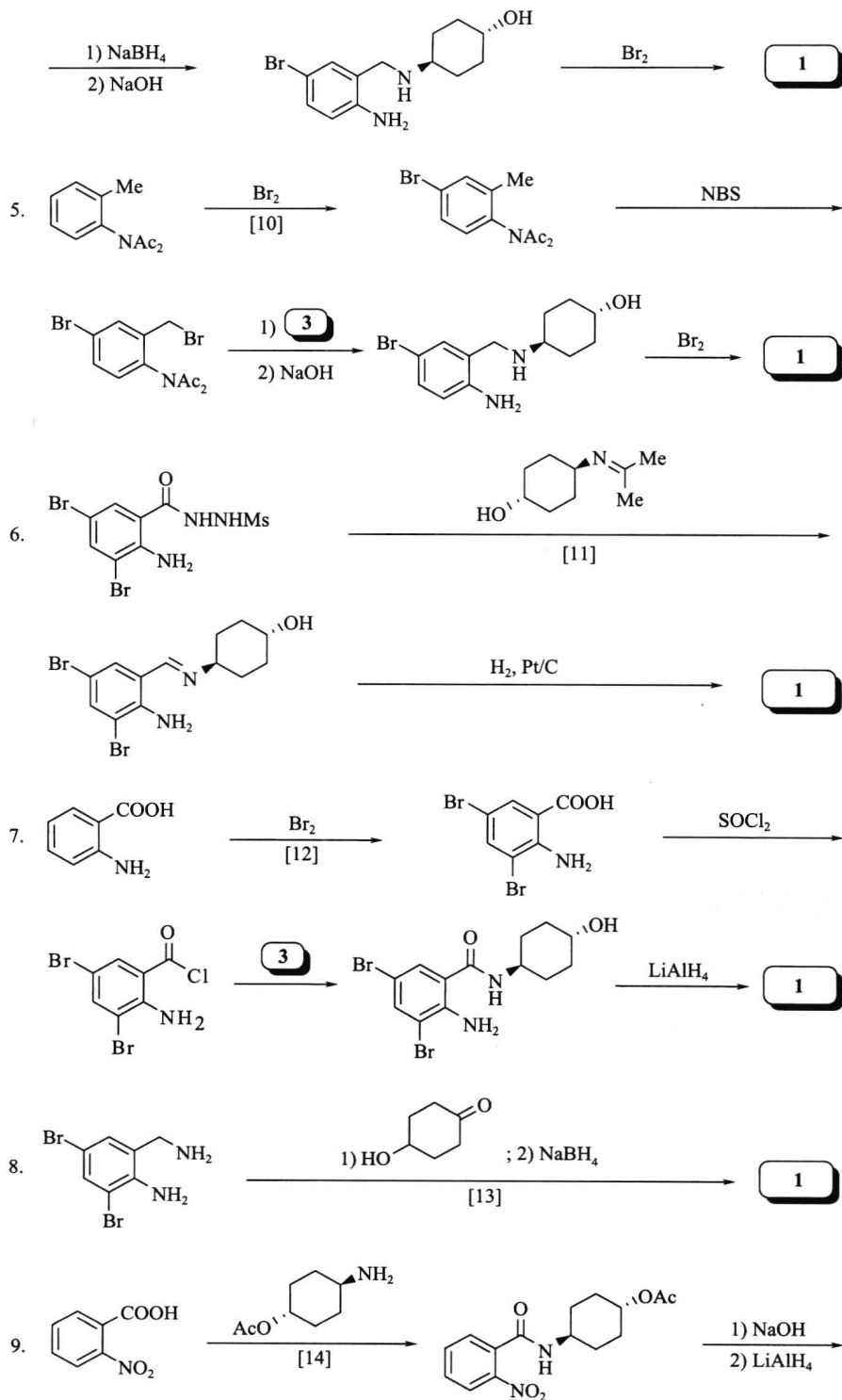
一、反式-4-胺基环己醇(3)

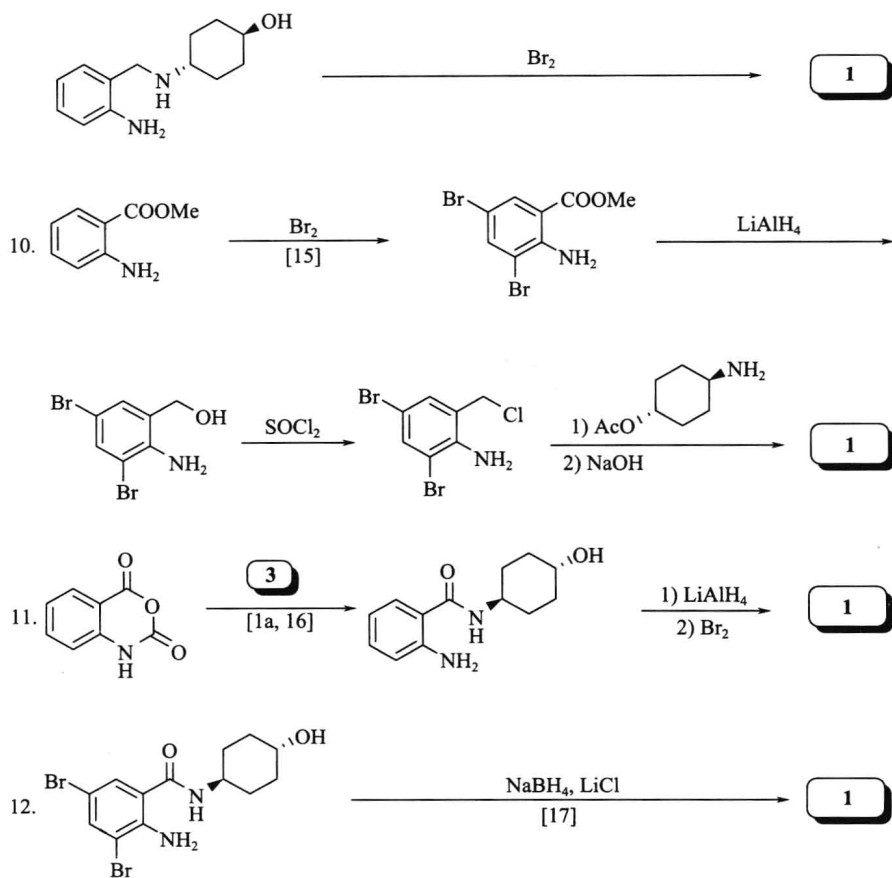




二、盐酸氨溴索(1)







参考文献

- [1] a) Keck J. Synthesis of metabolites of Bisolvon. *Liebigs Ann Chem*, **1967**, 707: 107. ;
 b) Schraven E, Koss FW, Keck J, *et al.* Excretion, isolation, and identification of the metabolites of Bisolvon. *Eur J Pharmacol*, **1967**, 1: 445. ; c) Kopitar Z, Jauch R, Hankwitz R, *et al.* Species differences in metabolism and excretion of bromhexine in mice, rats, rabbits, dogs, and man. *Eur J Pharmacol*, **1973**, 21: 6. ; d) Renovanz KD. Clinical-pharmacological studies on ambroxol (NA 872). *Arzneimittel Forsch*, **1975**, 25: 646. ;
 e) Pueschmann S, Engelhorn R. Pharmacological study on the bromhexine metabolite ambroxol. *Arzneimittel Forsch*, **1978**, 28: 889.
- [2] Lehmann B. Process for the preparation of *trans*-4-aminocyclohexanol by the hydrogenation of 4-acetamidophenol followed by hydrolysis and fractional crystallization; *DE*,