当代新药合成

CONTEMPORARY DRUG SYNTHESIS

原著 [美] Jie-Jack Li, Douglas S. Johnson
Drago R. Sliskovic, Bruce D. Roth

施小新 秦 川/译
荣国斌/校

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

WILEY
Publishers Since 1807

当代新药合成

CONTEMPORARY DRUG SYNTHESIS

原著[美] Jie一Jack Li Douglas S. Johnson
Drago R. Sliskovic Bruce D. Roth

施小新 秦 川 译
荣国斌 校

华东理工大学出版社 WILEY Publishers Since 1807

本书为 John Wiley & Sons, Inc. 出版公司授权的独家简体中文译本，翻印必究。

图书在版编目(CIP)数据

当代新药合成/[美]李(J-J Li)等著；施小新，秦川译.
—上海：华东理工大学出版社，2005.7

书名原文：Contemporary Drug Synthesis
ISBN 7-5628-1740-5

Ⅰ.当... Ⅱ.①李...②施...③秦... Ⅲ.药物—化学合成 Ⅳ.TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 062552 号

著作权合同登记号："图字：09—2005—166 号"

Translation from the English language edition:
CONTEMPORARY DRUG SYNTHESIS
By Jie—Jack Li, Douglas S. Johnson, Drago R. Sliskovic, Bruce D. Roth
All Rights Reserved. Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.

当代新药合成

施小新 秦 川 译　　荣国斌 校

出版	华东理工大学出版社	**开本**	787×1092 1/16
社址	上海市梅陇路 130 号	**印张**	15.25 插页 2
邮编	200237 **电话**(021)64250306	**字数**	246 千字
网址	press.ecust.edu.cn	**版次**	2005 年 7 月第 1 版
发行	新华书店上海发行所	**印次**	2005 年 7 月第 1 次
印刷	上海长阳印刷厂	**印数**	1-4050 册

ISBN 7-5628-1740-5/R·13　　定价：32.00 元

内 容 提 要

本书介绍了自20世纪90年代以来开发成功并销售最好的14类创新化学合成药物的研制过程和合成及生产路线。它们包括抗血栓药、抗炎药、美容药、镇静药、抗抑郁药、抗肥胖药、抗头痛药、抗菌药、抗喘药及某些酶抑制药和男用性功能药等大类药物。内容涉及生理、药理及化学合成、过程放大等各个方面，同时附有400多篇含2003年在内的参考文献。

本书对从事药物开发生产及应用研制工作的各类科研人员和大专院校师生有很好的参考借鉴作用。

中译本序

一个化学合成新药的创制从概念到上市，涉及药理、生化、合成工艺、生产、制剂(片)等各个领域，成功概率不到1%，投入至少数亿美元，耗时在10～15年以上。我国有4000多家药品生产企业，但技术和设备还相当落后，与相关科研院所和高校的结合普遍不够紧密，也缺乏与国际接轨的标准、工艺及服务、管理、申报等体系。目前，跨国医药巨头已将近一半的研发外包到发展中国家，中国的许多研发单位也在从事这方面的工作。近年来，我国在自主创新药物方面的研发势头已十分强劲，据报道，从2002年到2004年间，国家批准创新药物51个，还有不少新品种正在进行临床前研究或等待审批通过上市。这些药物基本都是生物技术药品或中成药品，能进入国际市场的极为罕见。在医疗领域占有相当大比例的创新化学合成药物领域中我国还相当落后。因此，更多地了解国际医药界是如何进行新药创制的过程对于我国如何从思想观念和运作机制上改变现状，早日赶上世界水平无疑是十分有益的。

《当代新药合成》一书系由辉瑞(Pfizer)公司的科学家编写而成，书中包括20世纪90年代以后开发成功并上市应用的14类涉及各类常见疾病的化学合成创制新药。全书附有直到2003年的参考文献400多篇。从作者序可以明白，本书在重点讨论药物合成化学的同时，也相当确切地介绍了各类药物从开发到商业应用的过程，故本书非常适于从事有机化学及各类新药开发和老药改造工作的科研人员及大专院校相关专业的师生参考使用。

翻译工作改正了原作中的一些细小差错。施小新负责自目录起到第8章的翻译工作，秦川负责第9章起到索引部分的翻译工作。药物名称的中文译名不易掌握，可能有的译名不够规范，诚盼读者不吝指正。

荣国斌

华东理工大学　ronggb@online.sh.cn.

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

前　言

已具备在学校里所获得的丰富知识并拥有化学学位的你在制药工业领域里正开创着新的职业生涯。你或许工作在药物化学领域、过程化学领域或仿射代学领域。这种新的努力似乎是令人生畏的，尤其是当你考虑到你可能必须去精通那个你尚未准备去面对的领域。本书将阐明化学、生理学、药代动力学和许多其它学科如何走到一起来创造一个成功的新药。为了达到这个目的，我们汇编了从销售最好的药物中精心挑选出来的十四类有代表性的药物。我们对每个药物都提供了介绍，其中包括历史透视和生理、药理、药代动力学以及药物代谢方面的背景知识，接着提供了详细的合成方面的内容。本书的读者对象不仅仅是药物工业领域的新人、许多老资格的工业界人士也能在本书中发现新的有趣的东西。我们觉得有几点值得重申一下，比如：

(a) 新的合成方法的出现使得化学家们能够以更集中更有效的方式合成药物，这个主题在本书中一次又一次地出现。因此，对制药工业中的化学家来说，了解文献是非常必要的。

(b) 了解成功药物的历史并理解它们的属性是非常重要的，所学到的教训可应用于当前的创新药物课题。在过去的几十年中，已经积累了大量的知识。成功药物的属性包括它们的效力、选择性、生物利用度和物理化学性质。

(c) 在药物工业中，偶然性也起着重要作用。另一方面，机遇惠顾有心人。本书中可以发现很多这方面的例子。比如，目前用于治疗男性勃起功能障碍(ED)的伟哥(Viagra®)最初是被发展为用于治疗高血压的磷酸二酯酶-V(PDE5)的抑制剂。与之相似，目前用于促进头发生长的米诺地尔(Rogaine®)开始被合成是作为钙离子通道的启开剂，也用于治疗高血压。目前被用于头发生长的口服药非那雄胺(Propecia®)最初被制备是作为睾丸激素 5α-还原酶抑制剂，用于治疗良性的前列腺增生(BPH)。因此，人们必须认识在临床试验中，一个药物并没有取得原先预期的治疗效果时，只要它被证实是安全的，就意味着这个药物不一定就已走到了终点。

(d) 药物化学家经常忽视(有时是有理由的)的另一点是药物的合成最终

必须经得起放大规模生产时成本的考验，要使得它在经济是是可行的。这正是研究生产工艺过程的化学家起重要作用的地方。在下面的章节中，只要资料可以得到，我们就已放入生产工艺合成路线。

我们感谢 University of California at Irvine 的 David L. Van Vranken 教授，他阅读了原稿并提出了许多有益的评价和建议。我们也感谢 Alan J. Kraker 博士、Lorna H. Mitchell 博士、Derek A. Pflum 博士、Stephen Cho 博士、Larry Bratton 和 William C. Patt，因为，他们阅读了本稿件的校样。

Jie Jack Li

Douglas S. Johngon

2004 年 3 月。

商品各和相应的美国名称(中文译名)

Abilify®	aripiprazole(阿立哌唑)
Accutane®	isotretinoin(异维 A 酸、异维甲酸)
Advair®	fluticasone propionate and salmeterol xinafoate (复方氟替卡松丙酸盐和沙美特罗昔萘酸盐)
Allegra®	fexofenadine(非索非那定)
Amerge®	naratriptan hydrochloride(诺拉曲坦盐酸盐)
Axert®	almotriptan malate(阿莫曲坦苹果酸盐)
Celebrex®	celecoxib(西来曲葆、西来昔布)
Cialis®	tadalafil(他达那非、西力士)
Cipro®	ciprofloxacin(环丙沙星)
Clarinex®	desloratadine(地氯雷他定、地洛他定)
Claritin®	loratadine(氯雷他定)
Crestor®	rosuvastatin(罗素伐他汀　瑞舒伐他汀)
Flonase®	fluticasone propionate(氟替卡松丙酸盐)
Flovent®	fluticasone propionate(氟替卡松丙酸盐)
Frova®	frovatriptan succinata(夫罗曲坦)
Geodon®	ziprasidone(齐拉西酮、噻帕西酮)
Gleevec®	imatinib mesylate(依马替尼甲磺酸盐)
Imitrex®	sumatriptan succinate(舒马曲坦琥珀酸盐)
Iressa®	gefitinib(吉非替尼)
Lescol®	fluvastatin(氟伐他汀)
Levitra®	vardenafil hydrochloride(伐地那非盐酸盐)
Lipitor®	atorvastatin calcium(阿托他汀钙)
Maxalt®	rizatriptan benzoate(利扎曲坦苯甲酸盐)
Mevacor®	lovastatin(洛伐他汀)
Nexium®	esomeprazole(埃索美拉唑)
Paxil®	paroxetine hydrochloride(帕罗西汀盐酸盐)
Plavix®	clopidogrel(氯吡格雷)

Prilosec®	omeprazole(奥美拉唑)
Relpax®	eletriptan hydrobromide(依利曲坦氢溴酸盐)
Risperdal®	risperidone(利培酮)
Pravacol®	pravastatin(普伐他汀)
Propecia®	finasteride(非那甾胺)
Prozac®	fluoxetine hydrochloride(氟西汀盐酸盐)
Rogaine®	minoxidil(米诺地尔、敏乐啶)
Serevent®	salmeterol xinafoate (沙美特罗昔萘酸盐、沙美特罗的 1-羟基-2-萘甲酸盐)
Seroquel®	quetiapine fumarate(奎的平富马酸盐)
Singulair®	montelukast sodium(孟鲁司特钠盐、莫特司特钠盐)
Tazorac®	tazarotene(他扎罗汀)
Ticlid®	ticlopidine(噻氯匹定)
Viagra®	sildenafil citrate(西地那非柠檬酸盐、伟哥)
Vioxx®	rofecoxib(诺菲呋酮、罗非昔布)
Xenical®	orlistat(奥利司他)
Zocor®	simvastatin(辛伐他汀、斯伐他汀)
Zoloft®	sertraline hydrochloride(舍曲林盐酸盐)
Zomig®	zolmitriptan(佐米曲坦、佐米曲普坦)
Zyprexa®	olanzapine(奥氮平)
Zyrtec®	cetirizine dihydrochloride(西替利嗪二盐酸盐)
Zyvox®	linezolid(吗啉唑酮、利奈唑烷)

首字母缩略词和缩写词

Ac …… 乙酰基
ADP …… 二磷酸腺苷
ALIQUAT …… 三辛基甲基氯化铵
cAMP …… 3′,5′-环磷酸腺苷
ATP …… 三磷酸腺苷
AUC …… 曲线下的面积
BER …… 硼氢化物交换树脂
BINAP …… 2,2′-双(二苯基膦基)-1,1′-联萘酚
BMI …… 人体质量指数
Boc …… 叔丁氧基羰基
Bn …… 苄基
BPH …… 良性前列腺增生
BSTFA …… 双(三甲硅基)三氟乙酰胺
t-Bu …… 叔丁基
CL …… 总清除率
CL_R …… 肾清除率
CML …… 慢性骨髓白血病
CNS …… 中枢神经系统
COX-2 …… 环氧化酶-Ⅱ
m-CPBA …… 间氯过氧苯甲酸
CSF …… 小脑润滑液
5-CT …… 5-氨基甲酰基色胺
CYP …… 细胞色素
BABCO …… 1,4-二氮双环[2,2,2]辛烷
DALYS …… 残障调整的生存年份
DBU …… 1,8-二氮双环[5,4,0]十一烯-7
o-DCB …… 邻二氯苯
DCC …… 1,3-二环己基碳二亚胺

DDQ …… 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DMF …… 二甲基甲酰胺
DMSO …… 二甲基亚砜
DHT …… 5α-二氢睾丸激素
DNA …… 脱氧核酸
ECG …… 生态心电图
ED …… 勃起功能障碍
EGF …… 内皮生长因子
EPS …… 锥体束外的副作用
FDA …… 食品和药品管理局
Fen-Phen …… 芬氟拉明和芬特明
GI …… 胃肠道
GISA …… 糖肽中间体 *S. arueus*
CGMP …… 单磷酸环鸟苷
HMG-CoA …… 羟甲基谷酰基辅酶 A
HMGR …… 羟甲基谷酰辅酶 A 还原酶
HMPA …… 六甲基磷酸三酰胺
HPL …… 人胰腺脂肪酶
5-HT …… 5-羟色胺
KCO …… 钙离子通道开通剂
LAH …… 锂铝氢
LDA …… 二异丙基胺基锂
LHMDS …… 六甲基二硅胺基锂
LTs …… 白三烯
MAO …… 单氨氧化酶
MDD …… 成年抑郁症
MICs …… 最小抑制浓度
MMPP …… 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物
MOA …… 作用机制
MRSA …… 抗甲氧西林的金色葡萄状球菌
NBS …… N-溴代丁内酰亚胺
NCS …… N-氯代丁内酰亚胺

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

NSAIDS …… 非甾类抗类药
OA …… 骨关节炎
PCC …… 氯铬酸吡啶盐
PDE5 …… 磷酸二酯酶-5
PDGFR …… 血小板衍生的生长因子受体，一种激酶
PG …… 前列腺素
PK …… 药物代谢动力学
PKC …… 蛋白激酶 C
PLE …… 猪肝酯化酶
PPH …… 初级肺部高血压
PPI …… 质子泵抑制剂
RA …… 风湿性关节炎
Ra-Ni …… 雷尼镍
RCM …… 关环金属复分解反应
RNA …… 核糖核酸
RT …… 室温
SDA_S …… 5-羟色胺—多巴胺拮抗剂
S_NAr …… 芳环上的亲核取代反应
S_N1 …… 单分子亲核取代反应
S_N2 …… 双分子亲核取代反应
SNRI …… 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制
SPOS …… 固相有机合成
SSRI′S …… 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂
T …… 睾丸激素
Tbf …… 四苯并[a,c,g,i]芴
TBS …… 叔丁基二甲基硅基
TCA_S …… 三环抗抑郁药
TEA …… 三乙胺
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
TKI …… 酪氨酸激酶抑制剂
TMEDA …… N,N,N′,N′-四甲基乙二胺
TMG …… 四甲基胍
Tol …… 甲苯或甲苯基
Ts …… 对甲苯磺酸酯
USAN …… 被美国采用的名称
UV …… 紫外
VRE …… 抗万古霉素的肠道球菌素
Vss …… 稳定态分布量

目　录

目录　I
商品名和相应的美国名称(中文译名)　V
首字母缩略词和缩写词　Ⅶ

第 1 章：抗血栓药噻氯匹定(Ticlid®)和氯吡格雷 (Plavix®)　1
1.1　引言　1
1.2　噻氯匹定的合成　3
1.3　氯吡格雷的合成　4
1.4　参考文献　9

第 2 章：抗炎药环氧化酶-2 选择性抑制剂：西来曲葆(Celebrex®)和诺菲呋酮(Vioxx®)　11
2.1　引言　11
2.2　西来曲葆的合成　13
2.3　诺菲呋酮的合成　14
2.4　参考文献　19

第 3 章：H^+/K^+—腺苷三磷酸酶抑制剂：埃索美拉唑(Nexium®)　21
3.1　引言　21
3.2　埃索美拉唑的合成　23
3.2.1　HPLC 分离　24
3.2.2　硫醚的不对称氧化　25
3.2.3　生物氧化　26
3.3　参考文献　27

第 4 章：蛋白酪氨酸激酶抑制剂：

依马替尼(Gleevec®)和吉非替尼(Iressa®) **29**
4.1 Gleevec®的介绍 29
4.2 依马替尼甲磺酸盐的合成 32
4.3 Iressa®的介绍 34
4.4 吉非替尼的合成 35
4.5 参考文献 37

第 5 章：非镇静抗组胺药 **39**
5.1 引言 39
5.2 氯雷他定和地氯雷他定的合成 40
5.3 非索非那定的合成 43
5.4 西替利嗪的合成 48
5.5 参考文献 52

第 6 章：美容药：异维 A 酸(Accutane®)、他扎罗汀(Tazorac®)、米诺地尔(Rogaine®)和非那甾胺(Propecia®) **55**
6.1 异维 A 酸 56
6.1.1 引言 56
6.1.2 异维 A 酸的合成 57
6.2 他扎罗汀 59
6.2.1 引言 59
6.2.2 他扎罗汀的合成 61
6.3 米诺地尔 62
6.3.1 引言 62
6.3.2 米诺地尔的合成 63
6.4 非那甾胺 66
6.4.1 引言 66
6.4.2 非那甾胺的合成 67
6.5 参考文献 71

第 7 章：抗菌药：环丙沙星(Cipro®)和吗啉噁酮(Zyvox®) **75**
7.1 环丙沙星 76

7.1.1　引言　76
7.1.2　环丙沙星的合成　79
7.2　吗啉噁酮(Zyvox®)　83
7.2.1　引言　83
7.2.2　吗啉噁酮的合成　84
7.3　参考文献　86

第 8 章：非典型安定药　89
8.1　引言　89
8.2　利培酮的合成　93
8.3　奥氮平的合成　96
8.4　奎的平富马酸盐的合成　99
8.5　齐拉西酮的合成　101
8.6　阿立哌唑的合成　107
8.7　参考文献　108

第 9 章：阿托他汀钙(Lipitor®)　113
9.1　引言　113
9.2　消旋体阿托他汀的合成　115
9.3　阿托他汀钙的对映选择性合成　118
9.4　参考文献　124

第 10 章：抗抑郁症药　125
10.1　引言　125
10.2　氟西汀盐酸盐的合成　128
10.3　舍曲林盐酸盐的合成　133
10.4　帕罗西汀盐酸盐的合成　138
10.5　参考文献　145

第 11 章：抗肥胖药：奥利司他(Xenical®)　149
11.1　引言　149
11.2　奥利司他的合成　152

11.3 参考文献 158

第 12 章：用于治疗偏头痛的曲坦类药物 161

12.1 引言 162
12.2 舒马曲坦的合成 163
12.3 佐米曲坦的合成 168
12.4 诺拉曲坦的合成 171
12.5 利扎曲坦的合成 174
12.6 阿莫曲坦的合成 177
12.7 夫罗曲坦的合成 180
12.8 依利曲坦的合成 183
12.9 参考文献 186

第 13 章：治疗勃起功能障碍的 PDE5 抑制剂：西地那非(Viagra®)、伐地那非(Levitra®)和他达那非(Cialis®) 189

13.1 引言 189
13.2 西地那非的发现和合成 191
13.3 伐地那非的合成 195
13.4 他达那非的合成 197
13.5 参考文献 199

第 14 章：抗哮喘药 201

14.1 引言 201
14.2 丙酸氟替卡松酯的合成 203
14.3 沙美特罗昔萘酸盐的合成 205
14.4 莫特司特钠盐的合成 210
14.5 参考文献 212

索引 214

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com