



第二章

化学制药工艺路线的设计与选择

2.1 化学制药工艺路线的设计

内容概要

- 2.1.1 概述
- 2.1.2 药物合成路线的**设计方法(1) 逆合成分析法**
- 2.1.3 药物合成路线的**设计方法(2) 模拟类推法**
- 2.1.4 药物合成路线设计的**两个基本策略**

关键词：**设计方法**

2.1.1 概述

几个基本概念

- **全合成**：以化学结构简单的化工产品为基本原料，经过一系列化学反应和物理处理过程制得复杂化合物的过程。

从简单到复杂

- **半合成**：由具有一定结构的天然产物，经过一系列化学反应和物理处理过程制得复杂化合物的过程。

从较复杂到复杂

- **生产工艺路线**：具有工业生产价值的合成路线。

(必须具备质量可靠、经济有效、过程安全、环境友好等特征)

权宜路线和优化路线

■ 一个化学药物往往可通过多种不同的合成途径制备获得

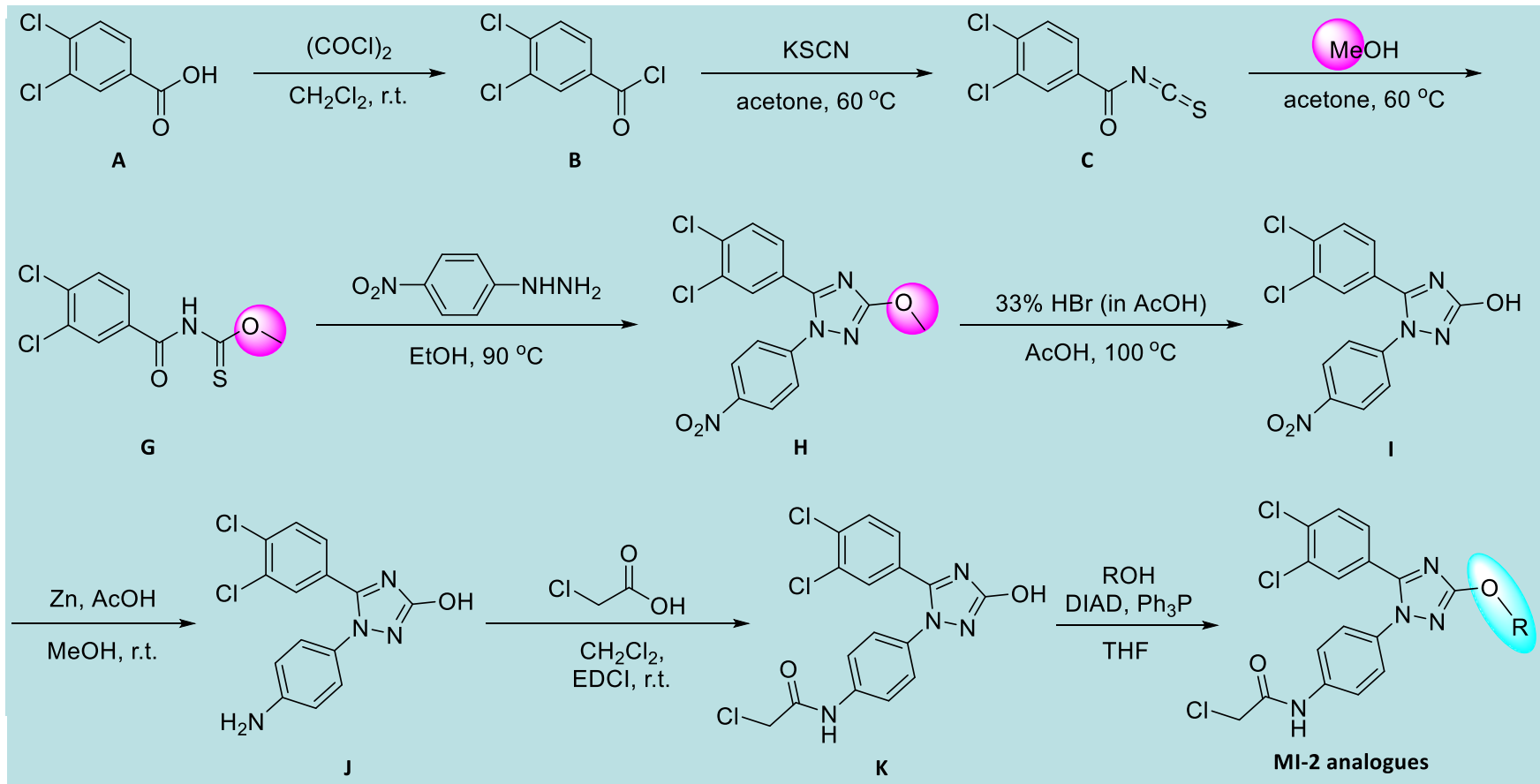
■ 研发阶段：权宜路线 (expedient route 多样化合成)

药物化学家 (medicinal chemist) : 权宜路线

■ 大量生产阶段：优化路线 (optimal route 研究重点)

工艺化学家 (process chemist) : 优化路线

MALT1 inhibitors



工业设计路线的研究对象和研究内容

■ 工业设计路线的研究对象：

- 1) 即将上市的药物
- 2) 专利即将到期的药物
- 3) 产量大、应用广泛的药物

具有经济利益的药物（或者药物中间体）

■ 工业设计路线的研究内容：设计与选择

合成工艺路线设计的重要性

- 1) 是化学药物生产技术的基础和依据;
- 2) 是衡量企业生产技术水平高低的尺度, 并进而决定了企业的竞争能力;
- 3) 综合考虑经济、安全生产及生产的持续性等问题。

2.1.2—2.1.3 药物合成路线的设计方法

■ 追溯求源法

■ 追溯求源法

■ 追溯求源法

■ 逆合成法

■ 逆合成分析法

■ 类型反应法

■ 类型反应法

■ 类型反应法

■ 类型反应法

■ 无

■ 分子对称法

■ 分子对称法

■ 分子对称法

■ 分子对称法

■ 无

■ 模拟类推法

■ 无

■ 模拟类比法

■ 模拟类推法

■ 模拟类推法

■ 无

■ 文献归纳法

■ 文献归纳法

■ 无

■ 无

《制药工艺学》

主编：元英进

化学工业出版社

ISBN: 978-7-122-00328-7

4 pages

《制药工艺学》

主编：叶勇

华南理工大学出版社

ISBN: 978-7-5623-4059-1

7 pages

《制药工艺学》

主编：张秋荣/施秀芳

郑州大学出版社

ISBN: 978-7-81106-707-1

18 pages

《制药工艺学》

主编：王沛

中国中医药出版社

ISBN: 978-7-80231-662-1

21 pages

《制药工艺学》

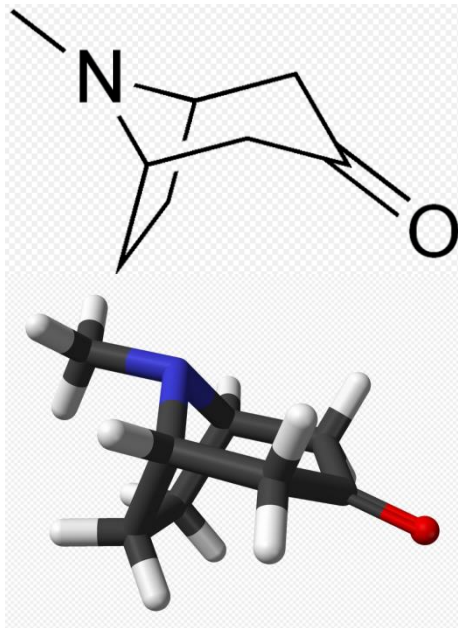
主编：赵临襄/赵广荣

人民卫生出版社

ISBN: 978-7-117-18703-9

24 pages

Tropinone (托品酮)



CAS Number: **532-24-1**
DrugBank: **DB01874**
PubChem CID: **446337**

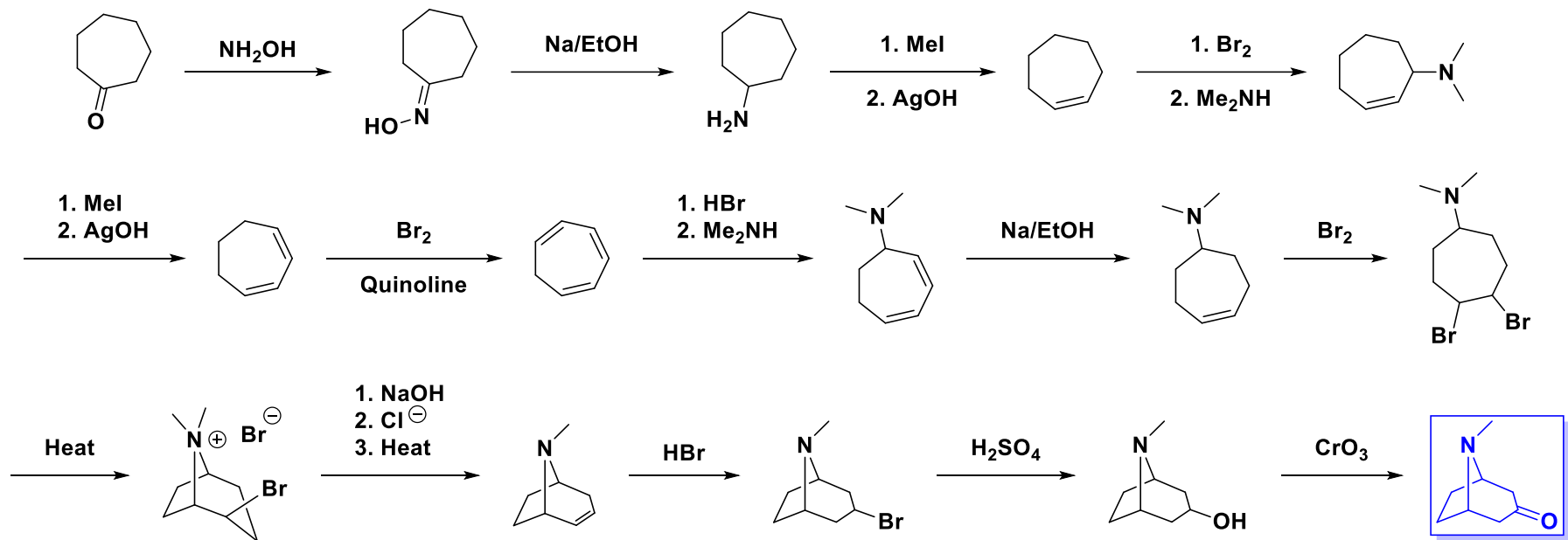


[Richard Willstätter **1901**][1872-1942]
1915 Nobel Prize for Chemistry
[Jewish German] 里夏德·维尔施泰特



[Robert Robinson **1917**][1886-1975]
1947 Nobel Prize for Chemistry
[English] 罗伯特·罗宾逊

Willstätter's Landmark Synthesis of Tropinone



Justus Liebigs Ann. Chem., 1901, 317, 204 - 265

Justus Liebigs Ann. Chem., 1901, 317, 307 - 374

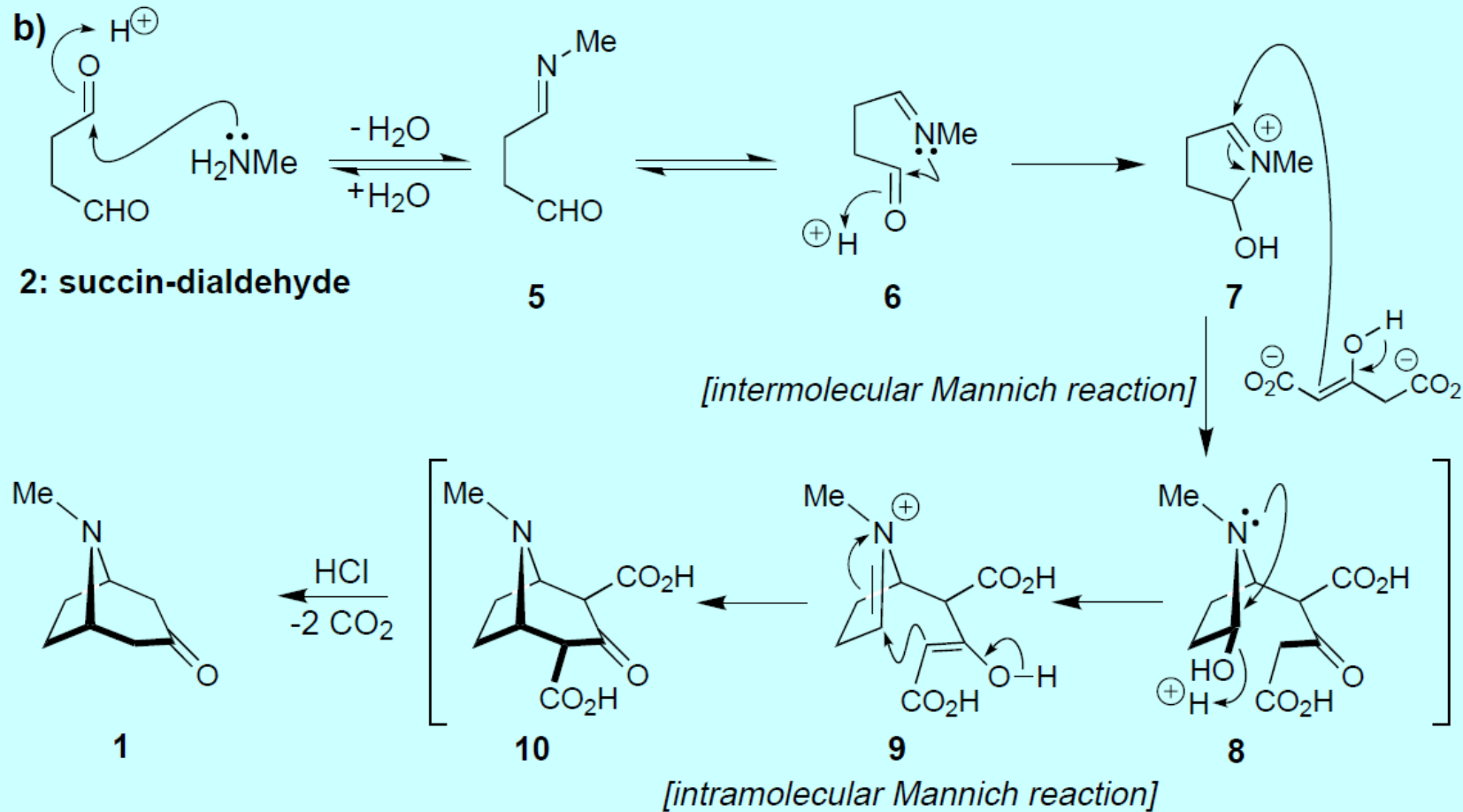
Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1901, 34, 3163 - 3165

Justus Liebigs Ann. Chem., 1903, 326, 1 - 22

[1901]

The overall yield
only 0.75%

Robinson's Landmark Synthesis of Tropinone

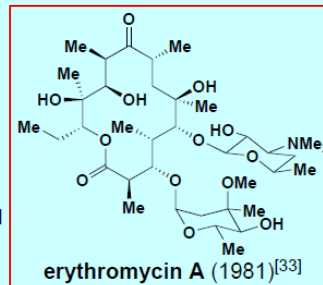
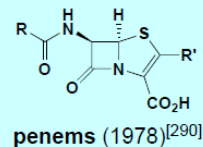
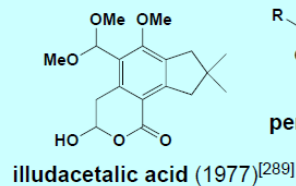
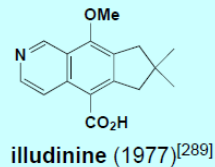
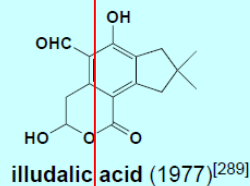
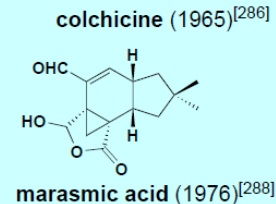
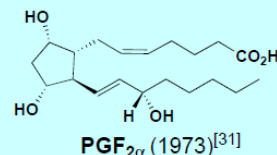
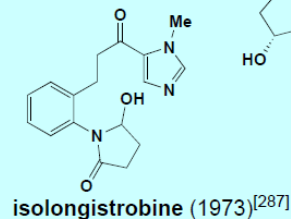
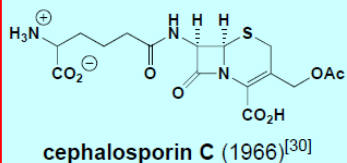
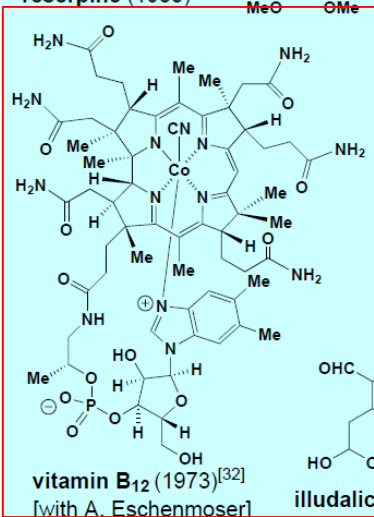
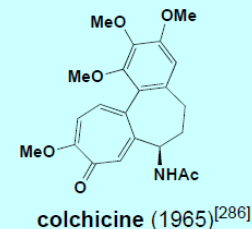
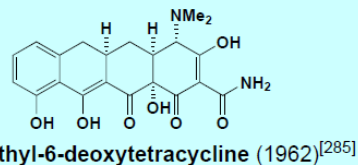
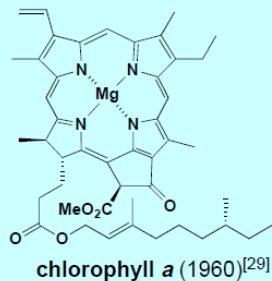
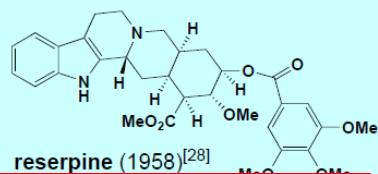
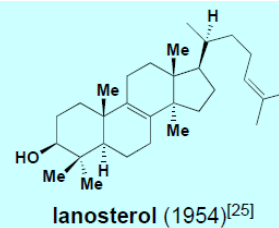
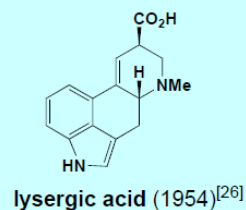
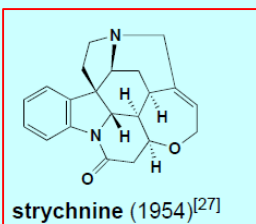
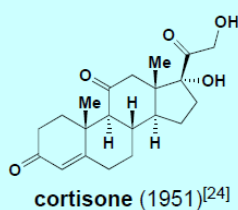
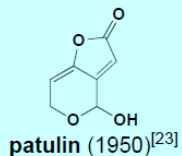
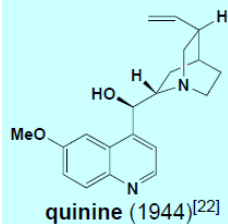


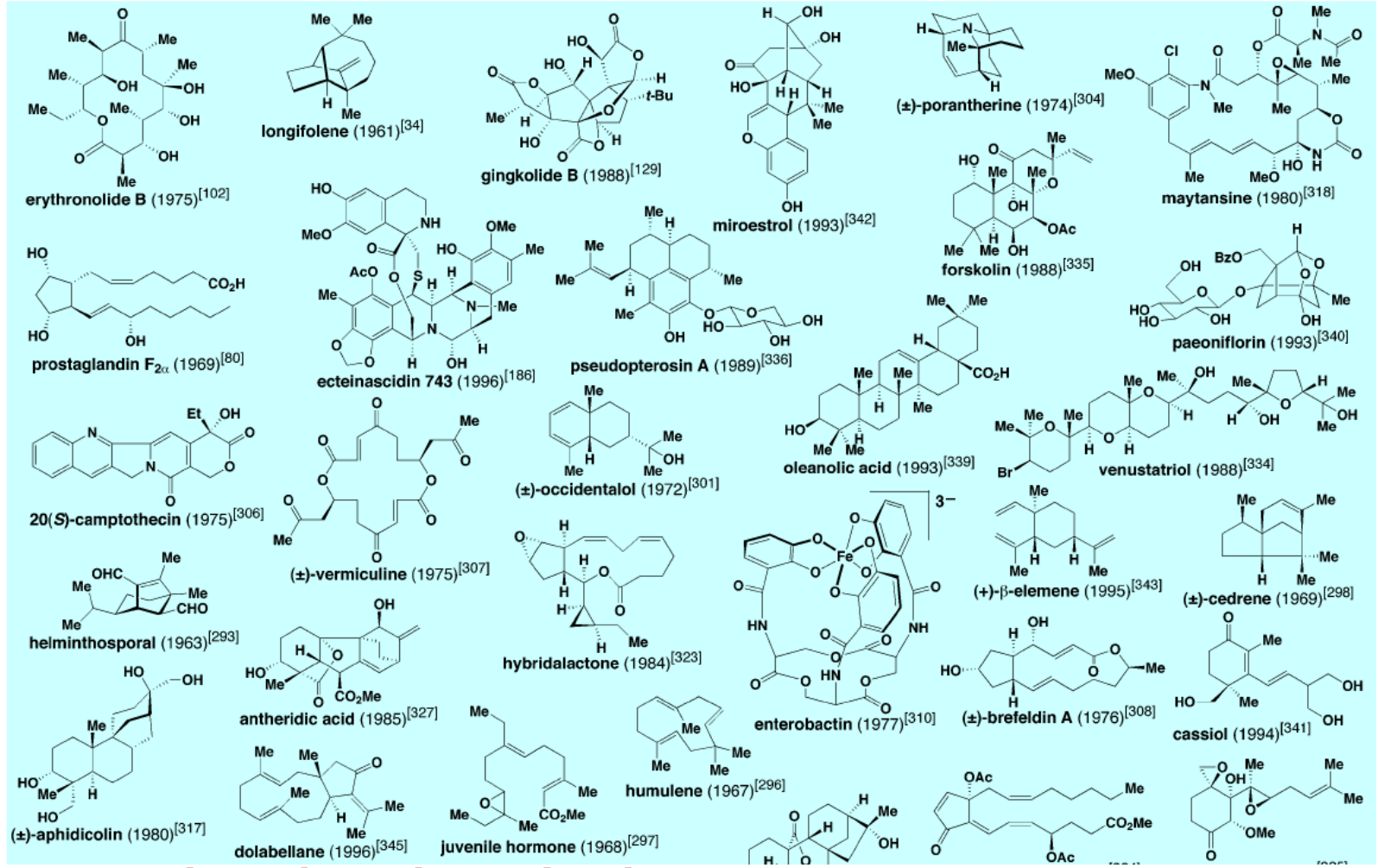


[Robert Burns Woodward][1917-1979]
1965 Nobel Prize for Chemistry
[American] 罗伯特·伯恩斯·伍德沃德



[Elias James Corey][1928-]
1990 Nobel Prize for Chemistry
[American] 艾里亚斯·詹姆斯·科里



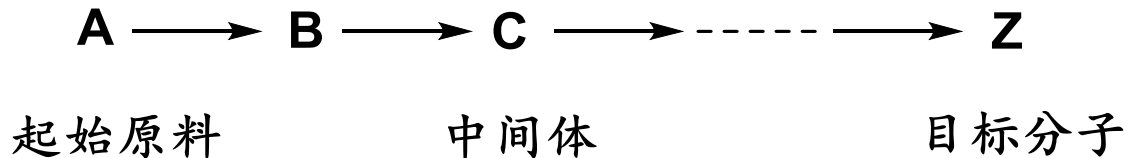


Selected syntheses by the Corey Group (1961-1999)

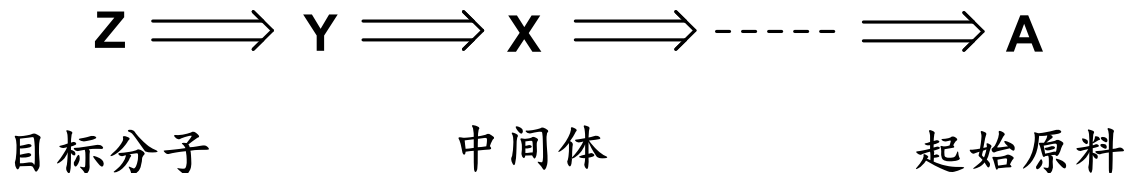
2.1.2 逆合成分析法(retrosynthetic analysis)

逆合成分析法/追溯求源法/反合成分析法 (E. J. Corey)

化学合成过程:



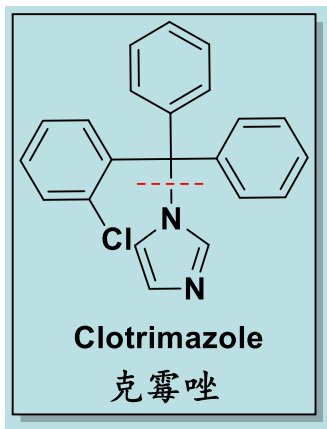
逆合成分析过程:



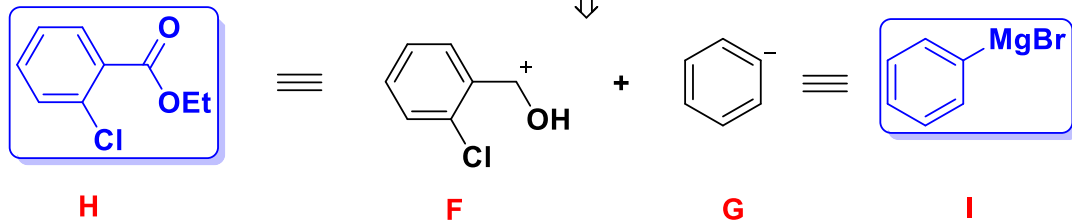
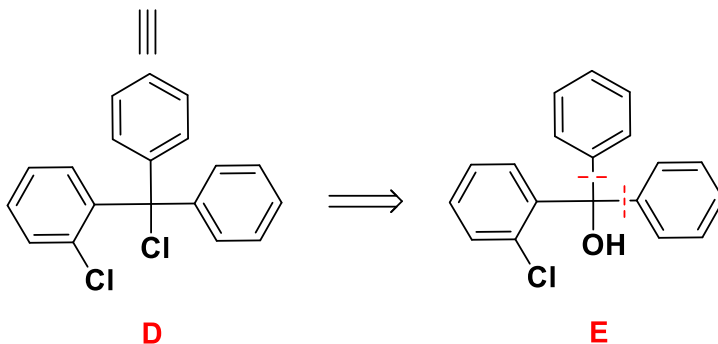
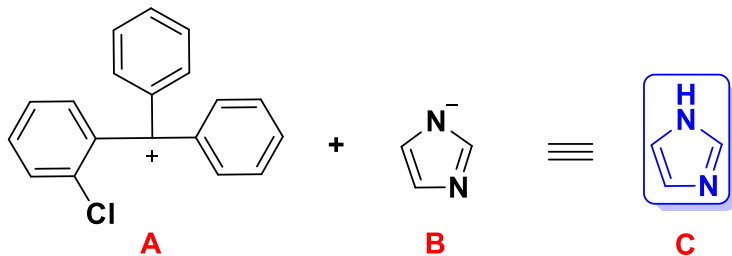
逆合成分析中几个概念

- **切断 (disconnection)** : 对目标分子进行切断, 形成片段, 进而推出合成所需的原料。
- **合成子 (synthon)** : 已切断的分子的各个组成单元, 包括离子形式 (正电性或负电性) 和自由基形式。
- **合成等价物 (synthetic equivalent)** : 具有合成子功能的化学试剂, 包括亲电试剂和亲核试剂两类。

Retrosynthetic analysis of Clotrimazole (克霉唑)



广谱抗真菌药物



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/447056130105006066>