

现代药物的 制备与合成

(第一卷)

陈仲强 陈 虹 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

现代药物的 制备与合成

(第一卷)

陈仲强 陈 虹 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

元 00.00 (例) 五

本书共收集了1990~2006年上市或目前仍处于临床研究阶段的有机药物品种350个。所选药物基本都是较好品种,有的甚至被称为当代“重磅炸弹”药物。

书中详述了各个药物品种的具体制备与合成方法,并对其结构式、分子式、分子量、CA登记号、研发厂商、首次上市时间和国家、性状、用途、合成路线、波谱数据等内容进行了介绍。为了方便读者深入研究,每一品种后都列举了参考文献。

本书适合作为药物合成及相关领域技术人员、相关专业在校学生、教师参考书。

图书在版编目(CIP)数据

现代药物的制备与合成(第一卷)/陈仲强,陈虹编著.
北京:化学工业出版社,2008.6
ISBN 978-7-122-01569-3

I. 现… II. ①陈…②陈… III. ①药物-制备②药物-化学合成 IV. TQ460

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第180422号

责任编辑:杨燕玲

文字编辑:焦欣渝 周 侗

责任校对:战河红

装帧设计:关 飞

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:化学工业出版社印刷厂

装 订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张39½ 字数1486千字 2008年8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:98.00元

版权所有 违者必究

序

神农尝百草，肇始药物。故“药”字以草木覆载，说明始自天然。西方自工业革命以来，首先从水杨树皮提制水杨酸，进而衍生乙酰水杨酸，开半合成制药之先河。以后从中药麻黄提取麻黄素类，到从青蒿提取素蒿乙醚等，西方国家从青霉素到头孢霉素，生产了一代又一代抗生素。另一方面，全合成制药可上溯至我国炼丹术，而以肿凡纳明到磺胺类，以至目前不断更新的沙星（喹诺酮）类等全合成新药，不仅开启了化疗药物的新篇章，也促进了其他各类机体调节药物的合成筛选和大量涌现，以及生化和基因工程制药的开拓。目前合成制药发展已成为西方医药文明一大支柱。回顾我国合成制药工业，受很多方面影响，起步较晚，直到新中国成立后才正式开展。故目前 4000 余家通过 GMP 认证的药厂中，从事合成新药的还为数不多，品种、数量远远跟不上形势要求。致原料新药仍依赖进口，更谈不上系统合成大量筛选新药。

陈仲强高级工程师，有识之士也。有鉴于此，既痛国帑之外流，更感合成新药与卫生保健及生命科学的重要关系。慨然从有机染料化工研究转向新药合成研制。亲自带领课题组遍览国内外合成新药文献及专利等，编著上百万字，并按国内实际情况亲自探索改进合成路线和制备方法，完成各类新药数十种，亲赴现场设计工艺指导投产，填补了市场空白。在研制生产之余，因应同行之请，将所收集编著的近十余年来国外上市的合成新药上千种^①，按我国实际情况审定改进合成路线，分步详述制备方法，不仅对终产品新药连同各步中间体的收率、特性（包括必要的波谱数据）均一一详载，其中不少逐以自己实践数据对照，以供逐步检核。尤其对每一新药的发展演进不仅列述上市时间、研发厂商和国家，还从药理、安全等特性演进的来龙去脉加以概述。即便后之来者选择有据，亦可供科研、教学、临床及管理参考，对缩短我国合成新药赶超世界先进水平更将有所裨益，非一般移译、手册可比，其大公无私、深远用意，令人敬佩。展读之余，深有感焉，故乐而序之。

中国药科大学教授

徐黻本

二〇〇七年春时客深圳

① 本书三卷拟收录 1000 余个品种。

前言

《现代药物的制备与合成（第一卷）》共收集 1990~2006 年上市或目前仍处于临床研究阶段的有机药物品种 350 个，所选药物基本都是较好品种，有的甚至被称之为当代“重磅炸弹”药物（年销售额在 10 亿美元以上的药物）。

本书详细叙述了每个品种的具体制备与合成方法，并对其结构式、分子式、分子量^①、CA 登记号、研发厂商（研发单位）、首次上市时间和国家（或研究阶段）、性状、用途（有的其中包括药理特点或药效）、合成路线（以反应式表示）、波谱数据等都作了说明。为了方便读者深入研究，每一品种后都列举了参考文献，且注明了文献出处，以便进一步查阅研究和探讨。

本书引用的有关专利技术，只供读者参考，在应用时，请按照知识产权保护有关规定执行。

本书在编著过程中，得到中国药科大学资深教授徐黻本的亲切指导，并提出了许多宝贵意见，在此表示衷心的感谢。

本书部分资料收集、整理由王敏、王成军、王小峰、许晓武、刘芳、李南洁、陈巍、陈沛、陈怡、肖笑、周令芳、杨静等协助。

由于涉及多种学科，所查文献不一定很齐全，全书虽经多次校对，难免有遗漏，加之作者水平有限，错误之处也在所难免，请读者多加指正。

陈仲强

2007 年 5 月于长沙化工研究所

Tel: 0731-5262706

E-mail: www.czq1940@sohu.com

① 按国家有关规定名词“分子量”已废止使用，但本书沿用行业习惯，仍使用。书中“分子量”指“相对分子质量”。

编写说明

一、《现代药物的制备与合成》共分三卷出版，约一千多个从1990~2006年上市药物（包括当前处于上市注册或临床研究阶段品种），第一卷共350个药物（包括作者研究和探索试验过的品种4%）。全书由序、前言、编写说明、目录、正文、索引所组成。

二、药物品种目录大类按应用分类编排，个别大类药物中又分了小类（按药理分类），如抗肿瘤药中的小类。每个品种都有编号。

三、分子式索引中，分子式书写依据希尔体系（Hill convention）：

- 1) 分子式前两位依据C、H个数递增顺序编排，即C个数相同，按H递增顺序排。
- 2) 自第三位起按字母顺序排列。
- 3) 分子式索引中都注明了药物英文通用名和药物编号，以便区别分子式相同者。

四、中文名索引按笔画递增顺序排列，第一个字相同笔画者，以第二个字笔画递增顺序排列，以此类推。

五、英文名索引按字母顺序排。第一个字母相同者，按第二个字母顺序排，以此类推。

六、制备与合成

1) 书中涉及的混合溶剂比，如无特别说明均指体积比。

2) 如无特别说明，乙醇均指95%乙醇、浓硫酸指95%~98%硫酸、浓盐酸指36%盐酸。

七、常用符号说明

AcOH	乙酸	Me	甲基
Ac ₂ O	乙酸酐	mg	毫克
Boc	叔丁氧羰基	min	分
Bu	丁基	ml	毫升
Bu- <i>t</i> -(<i>t</i> -Bu)	叔丁基	mmol	毫摩尔
Bzl(Bn)	苄基	mol	摩尔
DBu	1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5	MS	质谱
DCC	二环己基碳二亚胺	NBS	溴代琥珀酰亚胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶	Ph	苯基
DMF	二甲基甲酰胺	R	烷基
DMSO	二甲基亚砷	Sec(s)	秒
Et	乙基	THF	四氢呋喃
Et ₃ N	三乙胺	TLC	薄层色谱
g	克	TMS	三甲硅烷基
G ⁺	革兰阳性菌	TMSCl	氯代三甲硅烷
G ⁻	革兰阴性菌	Ts	对甲苯磺酰基
GC	气相色谱	TsCl	对甲苯磺酰氯
h	小时	TsOH	对甲苯磺酸
<i>h</i> _ν	光照	UV	紫外光谱
¹ H-NMR	核磁共振谱（氢谱）	[α] _D ^t	温度 <i>t</i> °C 时钠的D线旋光率（或比旋度），其后常用括号注明测定溶液浓度和溶剂，如无特殊说明浓度 <i>c</i> 的单位为 g/ml
¹³ C-NMR	核磁共振谱（碳谱）		
HPLC	高效液相色谱		
IR	红外光谱		
L	升		

目 录

1 抗生素	1	039 利托那韦	85
1.1 β -内酰胺类抗生素	1	040 福沙帕那韦钙	87
001 头孢丙烯	1	041 艾法韦瑞	90
002 头孢匹胺	3	042 奈韦拉平	92
003 头孢米诺钠	4	043 盐酸阿比朵尔	94
004 盐酸头孢替安酯	6	044 Calanolide A	95
005 盐酸头孢唑兰	10	045 恩曲他滨	99
006 硫酸头孢吡肟	11	046 普来可那利	100
007 盐酸头孢卡品酯	12	047 磷酸奥司他韦	102
008 头孢地秦钠	14	2.2 抗真菌药物	105
009 头孢泊肟酯	17	048 盐酸布替萘芬	105
010 硫酸头孢匹罗	19	049 盐酸特比萘芬	106
011 氯碳头孢	21	050 利拉萘酯	108
012 他唑巴坦	23	051 伏立康唑	109
013 亚胺培南	24	052 兰诺康唑	111
014 法罗培南钠	28	2.3 唑诺酮类药物	112
015 多尼培南	30	053 盐酸氟罗沙星	112
016 比阿培南	32	054 恩氟沙星	113
017 恩他培南钠	34	055 甲磺酸达诺沙星	114
018 美罗培南	37	056 莫西沙星	116
1.2 大环内酯抗生素	40	057 巴洛沙星	118
019 克拉霉素	40	058 西他沙星	119
020 地红霉素	42	059 普卢利沙星	123
021 泰利霉素	44	060 盐酸格帕沙星	126
022 TE-802	46	061 加替沙星	127
1.3 氨基糖苷类抗生素	49	062 甲磺帕珠沙星	129
023 硫酸奈替米星	49	063 盐酸芦氟沙星	131
2 其他抗病原微生物药物	52	064 盐酸洛美沙星	133
2.1 抗病毒药物	52	065 甲苯磺酸托氟沙星	135
024 盐酸金剛乙胺	52	066 司氟沙星	136
025 喷昔洛韦	53	2.4 其他抗菌药物	138
026 泛昔洛韦	54	067 溴莫普林	138
027 阿德福韦酯	57	068 利奈唑酮	139
028 富马酸替诺福韦酯	58	3 抗肿瘤药	142
029 恩替卡韦	61	3.1 烷化剂类抗肿瘤药物	142
030 阿巴卡韦	65	069 福莫司汀	142
031 去羟肌苷	67	070 盐酸尼莫司汀	143
032 DAPD	69	071 异环磷酰胺	144
033 司他夫定	72	072 替莫唑胺	146
034 齐多夫定	74	3.2 抗代谢类抗肿瘤药物	147
035 索利夫定	75	073 磷酸氟达拉滨	147
036 膦甲酸钠	78	074 氟法拉滨	149
037 沙奎那韦	79	075 兰替特啶	150
038 昔多呋韦	83	076 哌美曲塞	152

077	去氧氟尿苷	156	116	维库溴铵	216
078	克拉屈滨	158	117	美索巴莫	217
079	卡培他滨	159	118	盐酸替扎尼定	218
080	依达曲沙	161	5 中枢神经系统用药		221
081	盐酸吉西他滨	165	5.1 解热镇痛药		221
082	利阿唑	167	119	盐酸丙帕他莫	221
3.3 动植物类抗肿瘤药物 (源自天然产物)	169	120	盐酸替诺立定	222	
083	紫杉醇	169	5.2 非甾体抗炎 (镇痛) 药		223
084	多烯紫杉醇	171	121	酮咯酸	223
085	酒石酸长春瑞滨	174	122	依托度酸	224
086	盐酸伊立替康	175	123	右布洛芬	225
087	依托泊苷磷酸二钠	177	124	来氟米特	226
088	盐酸托泊替康	178	125	氨布洛芬	227
3.4 DNA 拓扑异构酶抑制剂	179	126	酮洛芬	228	
089	卢比替康	179	127	氟罗布芬	229
090	盐酸氨柔比星	180	128	氯苯扎利二钠	230
091	Galarubicin Hydrochloride	184	129	醋氯芬酸	231
3.5 激素类抗肿瘤药物	186	130	氯诺昔康	232	
092	福美坦	186	131	美洛昔康	234
093	来曲唑	187	132	替诺昔康	235
094	依西美坦	188	133	噻洛芬酸	237
095	阿那曲唑	189	134	依布硒	237
096	(R)-比卡鲁胺	190	135	罗美昔布	238
097	尼鲁米特	191	136	罗非可昔	239
098	枸橼酸托瑞米芬	193	137	替尼达普	240
3.6 肿瘤血管生成抑制剂类抗肿瘤药物 (抗肿瘤转移药)	194	138	塞利昔布	242	
099	L-651582	194	5.3 镇痛药		243
100	AGM-1470	195	139	盐酸瑞芬太尼	243
101	吉非替尼	196	140	盐酸依那朵林	245
102	盐酸埃洛替尼	198	5.4 精神病治疗药		248
3.7 其他抗肿瘤药物	199	141	奥氮平	248	
103	CMDA	199	142	利培酮	249
104	雷佐生	202	143	齐拉西酮	251
105	右雷佐生	202	144	吗氯贝胺	253
106	L-39	203	145	氟西汀	254
107	碘苷	206	146	盐酸奈法唑酮	257
108	顺糖氨铂 (II)	207	147	枸橼酸坦度螺酮	259
109	溴匹利明	208	148	盐酸帕罗西汀	260
110	Bexarotene	209	149	氢溴酸西酞普兰	267
111	替拉扎明	210	150	盐酸安非他酮	268
112	恩洛那西	211	151	盐酸舍曲林	269
113	氯尼达明	212	152	盐酸文拉法辛	270
114	AMD-473	213	153	米氮平	271
4 麻醉用药	215	154	氨碘必利	273	
4.1 局部麻醉药物	215	155	盐酸度洛西汀	274	
115	盐酸罗哌卡因	215	156	左舒必利	275
4.2 肌肉松弛药 (麻醉辅助用药)	216	157	盐酸右旋米那普仑	277	
		158	半富马酸噻硫平	278	
		159	阿立哌唑	280	

160	盐酸曲唑酮	281	203	扎夫司特	338
161	盐酸托莫西汀	282	204	齐留通	340
162	瑞波西汀	283	205	塞曲司特	341
163	盐酸哌罗匹隆	286	7.2	镇咳药	342
164	AF-5	287	206	左羟丙哌嗪	342
5.5	镇静催眠药	290	7.3	祛痰药	344
165	佐匹克隆	290	207	厄多司坦	344
166	扎来普隆	291	208	弗多司坦	345
167	茚地普隆	293	8	抗变态反应药——抗组胺药	347
5.6	中枢兴奋药	295	209	地洛他定	347
168	茴拉西坦	295	210	咪唑斯汀	348
169	依达拉奉	295	211	非索非那定	350
170	盐酸二苯美仑	296	212	盐酸西替利嗪	352
171	他克林	297	213	富马酸依美斯汀	353
172	奈非西坦	298	214	阿司咪唑	354
173	富马酸奈拉西坦	299	215	苯磺倍(泊)他斯汀	356
174	依昔苯酮	301	216	盐酸依匹斯汀	358
175	莫达非尼	301	217	卢帕他定	359
176	草酸咕诺美林	302	218	盐酸氮卓斯汀	361
177	盐酸美金刚胺	304	9	主要作用于循环系统药物(心脑血管 药物)	363
178	WAY-100635	305	9.1	强心药	363
179	Taltirelin	306	219	维司力农	363
180	恩他卡朋	307	220	盐酸匹莫苯	364
181	托卡朋	308	221	左西孟旦	367
182	盐酸司来吉兰	309	222	盐酸异波帕明	367
183	盐酸罗匹尼罗	310	223	SR-121463	369
184	盐酸多奈哌齐	312	9.2	抗心律失常药	373
185	马来酸桂哌齐特	314	224	盐酸艾司洛尔	373
5.7	抗癫痫药	315	225	富马酸伊布利特	374
186	左乙拉西坦	315	226	多非利特	375
187	奥卡西平	316	227	盐酸莫瑞西嗪	376
188	拉莫三嗪	318	228	盐酸阿齐利特	377
189	加巴喷丁	319	229	盐酸尼非卡兰	379
190	唑尼沙胺	320	230	盐酸索他洛尔	381
191	盐酸噻加宾	321	231	盐酸兰地洛尔	382
192	普瑞巴林	322	9.3	抗心绞痛药	384
6	抗寄生虫病药	324	232	富马酸司莫地尔	384
193	二氯尼特糠酸酯	324	233	阿雷地平	386
194	蒿乙醚	324	234	苯磺酸氨氯地平	387
7	呼吸系统药物	326	235	西尼地平	388
7.1	平喘药	326	236	盐酸曲美他嗪	390
195	盐酸左旋沙丁胺醇	326	237	盐酸雷诺嗪	391
196	班布特罗	327	238	盐酸替罗非班	392
197	沙美特罗	328	9.4	抗高血压药	394
198	溴沙特罗	330	239	盐酸马尼地平	394
199	氟托溴铵	331	240	西拉普利	395
200	环索奈德	333	241	地拉普利	397
201	奈多罗米钠	335	242	群多普利	398
202	吡嘧司特钾	337			

243	盐酸阿夫唑嗪	400	285	马来酸替加色罗	478
244	盐酸乐卡地平	402	11 血液系统用药	481	
245	依普沙坦	404	286	盐酸噻氯匹定	481
246	氯沙坦钾	405	287	盐酸阿那格雷	483
247	缬沙坦	408	12 抗糖尿病用药	485	
248	坎地沙坦酯	409	288	盐酸吡格列酮	485
249	替米沙坦	412	289	曲格列酮	487
250	奥美沙坦酯	413	290	格列美脲	488
251	厄贝沙坦	416	291	罗格列酮	490
252	卡维地洛	417	292	依帕司他	491
253	盐酸布新洛尔	419	293	非达司他	492
254	盐酸奈必洛尔	420	294	伏格列波糖	493
9.5 降血脂药	426		295	米格列奈	495
255	依托贝特	426	296	那格列奈	497
256	依替米贝	427	297	KRP-297	498
257	阿伐麦布	428	298	JTT-20993	499
258	氟伐他汀钠	430	299	Ruboxistaurin	501
259	辛伐他汀	432	300	GW 409544	508
260	匹伐他汀钙	434	13 前列腺增生(良性)及其症状治		
261	阿托伐他汀钙	439	疗药	511	
262	瑞舒伐他汀钙	442	301	盐酸坦索罗辛	511
9.6 其他	444		302	非那雄胺	512
263	烟酸占替诺	444	303	依立雄胺	514
264	Beauveriolide I	446	304	Osaterone Acetate	516
265	UK-78282	450	14 抗骨质疏松药物	518	
266	卡立泊来德	451	305	盐酸雷洛昔芬	518
10 消化系统用药	453		306	依普黄酮	520
10.1 消化性溃疡治疗药	453		307	雷尼酸锶	521
267	奥美拉唑	453	308	伊班膦酸钠	522
268	兰索拉唑	455	309	唑来膦酸	523
269	泮托拉唑	457	310	米诺膦酸二钠	524
270	来明拉唑	458	311	利塞膦酸钠	525
271	泰妥拉唑	460	15 减肥药	527	
272	拉夫替丁	461	312	盐酸西布曲明	527
273	雷尼替丁枸橼酸铋	463	313	GW 501516	528
274	盐酸罗沙替丁乙酸酯	464	314	盐酸利莫那班	530
275	马来酸伊索拉定	466	315	奥利司他	532
10.2 止吐及催吐药	467		16 免疫抑制剂(包括器官移植抗排		
276	盐酸昂丹司琼	467	异药)	539	
277	盐酸托烷司琼	469	316	FTY-720	539
278	盐酸阿扎司琼	470	317	麦考酚酸	541
279	盐酸雷莫司琼	472	17 偏头痛治疗药	545	
10.3 泻药及止泻药	473		318	盐酸洛美利嗪	545
280	消旋卡多曲	473	319	阿莫曲坦	546
10.4 其他(包括 IBS 综合征治疗药)	474		18 性功能障碍治疗药及保胎药	548	
281	奥沙拉嗪	474	320	西地那非	548
282	巴柳氮钠	475	321	利托君	549
283	EM-523	476	322	甲睾酮	551
284	盐酸阿洛司琼	477			

19 眼科用药（包括青光眼、白内障等的 治疗药物）	553
323 酒石酸溴莫尼定	553
324 盐酸左布诺洛尔	554
325 氯替泼诺	555
326 苄达赖氨酸	556
327 盐酸匹罗卡品	557
328 帕瑞唑胺	561
20 皮肤用药	565
329 阿达帕林	565
330 卡泊三醇	566
331 他卡西醇	569
332 马索罗酚	571
21 利尿药	574
333 阿佐塞米	574
334 托拉塞米	575
335 帕马溴	576
336 螺内酯	577
22 其他药物	580

337 盐酸米多君	580
338 盐酸多培沙明	581
339 西维来司钠	583
340 波生坦	584
341 依酚氯铵	587
342 酒石酸托特罗定	587
343 匹多莫德	589
344 阿克他利	590
345 吡非尼酮	591
346 左卡尼汀	591
347 盐酸氯美噻唑	594
348 去铁酮	595
349 替莫泊芬	596
350 盐酸奥兰西丁	598
中文名索引	600
英文名索引	604
分子式索引	608
美国化学文摘 CA 登记号索引	614

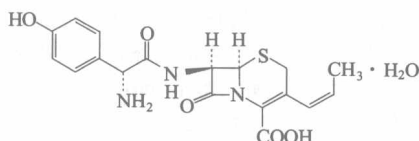
1 抗 生 素

1.1 β -内酰胺类抗生素

001 头孢丙烯 (Cefprozil)

【别名】 头孢昔罗 (Cefzil), Procet, BMY-28100 (*Z*-构型), BMY-28167 (*E*-构型), BMY-28100-03-800, BBS-1067, 头孢罗昔, 头孢罗齐。

【化学名】 (6*R*, 7*R*)-7-[(*R*)-2-Amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-8-oxo-3-propenyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate。



Z-异构体

无水物 CAS [92665-29-7]

一水合物 CAS [121123-17-9]

$C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$ (407.45)

Z-构型 CAS [121412-77-9]

E-构型 CAS [92676-86-3]

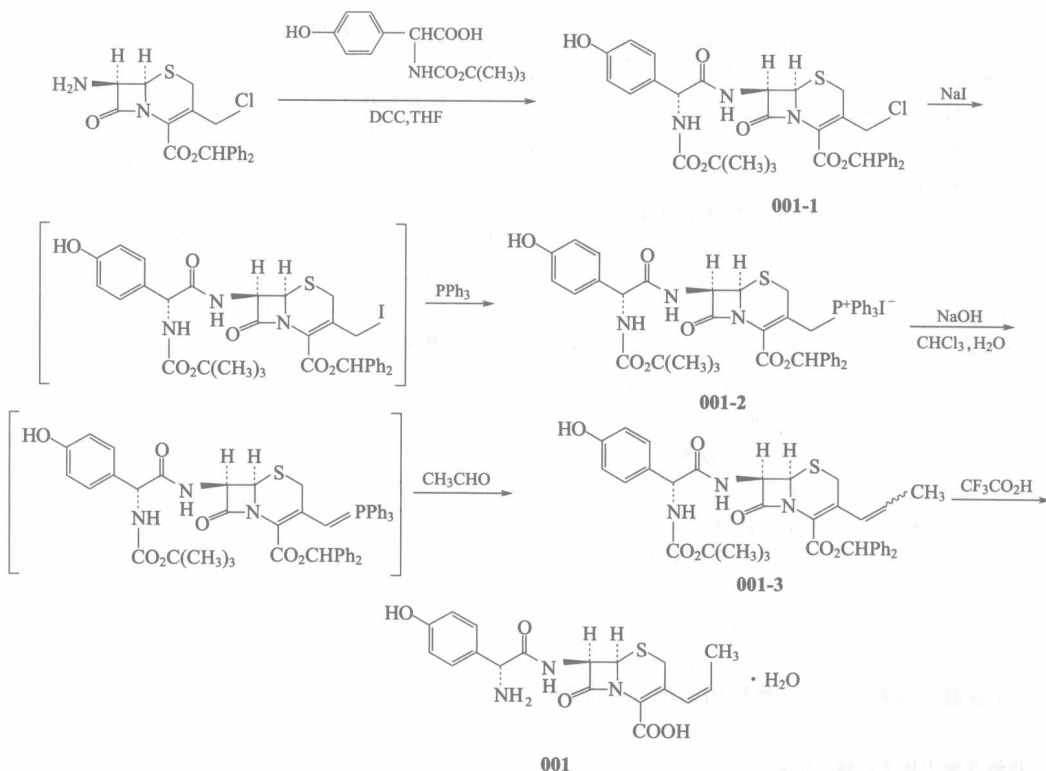
【研发厂商】 Bristol-Myers Squibb Co(美国)。

【首次上市时间和国家】 1992, 美国。

【性状】 头孢丙烯是顺式异构体和反式异构体的混合物 (顺式 $\geq 90\%$)。白色到微黄色粉末。*E*-构型: 从丙酮结晶, 为半水合物, mp218~220℃ (分解)。UV $\lambda_{\max}$ (pH=7 磷酸盐缓冲液): 228nm, 279nm(ϵ 12300, 9800)。*E*-构型: 从甲醇结晶得无色棱状结晶, mp230℃ (分解)。UV $\lambda_{\max}$ (pH=7 磷酸盐缓冲液): 228nm, 292nm(ϵ 13000, 16900)。

【用途】 头孢菌素类抗生素。为第二代头孢菌素, 对 G^+ 和 G^- 菌 (如链球菌、甲氧西林敏感葡萄球菌、表葡菌、单核细胞增多性利斯特菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎杆菌、流感嗜血杆菌、卡他摩拉克菌、顽固梭状芽孢杆菌、肽链球菌等) 均有很强的抗菌活性。主要用于治疗敏感菌引起的咽炎、扁桃体炎、急性支气管炎、慢支急性发作、皮肤及软组织感染, 尤宜用于尿道感染。

【合成路线】



1. 7-[α -(*N*-叔丁氧羰基氨基)- α -(4-羟基苯基) 乙酰氨基]-3-氯甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**001-1**) 的制备

在反应瓶中, 加入 7-氨基-3-氯甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 107.8g (0.26mol)、D- α -(*N*-叔丁氧羰基氨基)- α -(4-羟基苯基)-乙酸 83.3g (0.312mol)、干燥的四氢呋喃 (THF) 1200ml, 搅拌溶解后, 在 5~10℃ 温度下搅拌, 加入 *N,N'*-二环己基碳化二亚胺 (DCC) 56g (0.273mol), 混合物在室温搅拌 1.5h 后, 将其浓缩到 300ml。浓缩液用 1L 乙酸乙酯稀释后, 过滤除去形成的二环己基脲沉淀。滤液依次用碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液浓缩至干, 得泡沫状固体物 **001-1**, 无需提纯, 直接用于下一步反应。

2. 7-[D- α -(*N*-叔丁氧羰基氨基)- α -(4-羟基苯基) 乙酰氨基]-3-(三苯基磷基) 甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯碘化物 (**001-2**) 的制备

在反应瓶中, 加入 **001-1**、1L 丙酮, 搅拌溶解, 再加入碘化钠 195g (1.3mol), 在室温下搅拌 30min 后, 浓缩回收溶剂, 浓缩至干。剩余物溶于 2L 乙酸乙酯, 依次用硫代硫酸钠水溶液、水和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥。过滤后, 滤液浓缩至体积 1L, 冷至 5℃, 在搅拌下加入三苯基磷 88.6g (0.338mol), 于室温下搅拌 16h。析出沉淀过滤收集, 用冷乙酸乙酯洗涤, P_2O_5 存在下真空干燥。得 **001-2** 232g, 收率 88%, mp170~180℃ (分解)。

3. 7-[D- α -(*N*-叔丁氧羰基氨基)- α -(4-羟基苯基) 乙酰氨基]-3-(1-丙烯基)-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**001-3**) 的制备

在反应瓶中, 加入 **001-2** 101.7g (0.1mol)、氯仿 2L、水 1L 和氢氧化钠水溶液 110ml (0.11mol, NaOH 溶液浓度为 1mol/L), 搅拌 5min, 倒入分液漏斗再振摇 5min。分出有机层, 依次用水和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液减压浓缩至 500ml。冷却, 在搅拌下加入 90% 的乙醚 200ml。在室温下搅拌 30min 后, 用无水硫酸镁干燥。过滤, 滤液用硅胶 (Wako-gel-200), 1kg 柱色谱分离纯化, 氯仿-甲醇 (99:1) 洗脱。收集含产物的流出液浓缩至干。剩余物因仍有少量的三苯基磷氧化物, 有必要再用硅胶 (Kieselgel 60, 300g) 柱色谱分离纯化, 用甲苯-乙酸乙酯 (4:1) 洗脱。流出液用 TLC (硅胶, 50% 甲苯-乙酸乙酯) 检测。收集含产物的流出液, 合并后浓缩至干。剩余的油状物用乙醚-异丙醚-正己烷浸泡分散, 过滤, 真空干燥得到 **001-3** 20.5g, 收率 31%, mp120~130℃ (分解)。

4. 头孢丙烯 (BMV-28100) (**001**) 的合成

在反应瓶中, 加入 **001-3** 20g (0.03mol)、三氟乙酸 60ml, 在室温下搅拌 30min, 然后用乙醚 500ml 和

异丙醚 500ml 稀释。过滤收集析出沉淀, 用乙醚洗涤后, 溶于 50ml 甲醇。加入 90ml 1mol/L 的 2-乙基己酸钠 (SEH) 乙酸乙酯溶液, 将形成的沉淀过滤收集, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤, P_2O_5 存在下真空干燥, 得头孢丙烯粗品 11.9g, 其中含少量 *E*-异构体。将该粗品溶于 50ml 0.01mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH=7.2)/甲醇溶液 (85:15) 中, 用 6mol/L 盐酸调至 pH=6。用制备型 HPLC (prep PAK-500/C18, System 500, 水) 分离, 用含 15% 甲醇的 0.01mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH=7.2) 洗脱。收集含头孢丙烯流出液 (用 HPLC 分析控制) 4L, 浓缩至 2L。用稀盐酸调至 pH=3, 用装有 1L Diaion HP-20 的柱色谱分离纯化, 先用 6L 水洗至流出液 pH=7, 然后用 4L 30% 甲醇水溶液洗脱 (切取洗脱流出液用 HPLC 分析控制), 流出液大约 2.5L, 在低于 40℃ 减压浓缩到 50ml, 此时结晶沉淀随之析出, 将浓缩液冷却到 0℃ 保持 2h, 过滤收集沉淀出的结晶, 用 80% 丙酮水溶液洗涤, 再用丙酮洗, 在 P_2O_5 存在下真空干燥, 得到 **001** 4.09g, mp218~220℃ (分解)。过滤母液浓缩到 10ml, 加入丙酮 20ml, 放于冰箱中过夜, 过滤收集结晶沉淀, 在 P_2O_5 存在下真空干燥, 得到第二批棱片结晶的 **001** 670mg, **001** 的总得量为 4.76g, 收率 40%。制备色谱分离出的第二组流出液 1L (主含 *E*-异构体), 按同样方法处理可得到 290mg *E*-异构体。**001** 的光谱数据如下。

IR (KBr) (cm^{-1}): 1750, 1680, 1560, 1520, 1460, 1390, 1350, 1270, 1235。

UV (pH7 磷酸盐缓冲液) λ_{max} (nm) (ϵ): 228 (12300), 279 (9800)。

1H -NMR ($D_2O + NaHCO_3$) δ (ppm ①): 1.71 (3H, d, $J = 6$ Hz, CCH₃), 3.27 (1H, d, $J = 18$ Hz, H-2), 3.59 (1H, d, $J = 18$ Hz, H-2), 5.18 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-6), 5.22 (1H, s, CHCO), 5.73 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-7), 5.5~6.0 (1H, m, 乙烯基-Hb), 6.02 (1H, d, $J = 11$ Hz, 乙烯基-Ha), 6.98 (2H, d, $J = 9$ Hz, 苯基-H), 7.41 (2H, d, $J = 9$ Hz, 苯基-H)。

【参考文献】

- [1] Merck Index. 13th; 1955.
- [2] 罗明生主编. 现代临床药物大典. 成都: 四川科学技术出版社, 2001: 36~37.
- [3] US, 4520022. 1985.
- [4] T Naito, et al. J Antibiot, 1987, 40: 991~1005.
- [5] 周学良主编. 精细化工产品手册: 药物. 北京: 化学工业出版社, 2003. 60~62.
- [6] Yamanaka H, et al. J. Antibiot, 1985, 38: 1738~1751.
- [7] DE, 3402642. 1984.
- [8] US, 4727070. 1988.

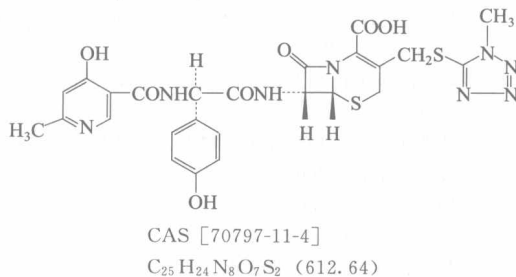
① 核磁共振中化学位移单位。

- [9] Prous J R, et al. Drugs Future, 1992, 17: 506.
 [10] Parish L C, et al. Clin Ther 1992, 14: 458.

002 头孢匹胺 (Cefpiramide)

【别名】 Sepatren, Suncelal, CPM, SM1652, Wy44635.

【化学名】 [6R-[6 α ,7 β (R*)]]-7-[[[(4-Hydroxy-6-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]amino](4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid.



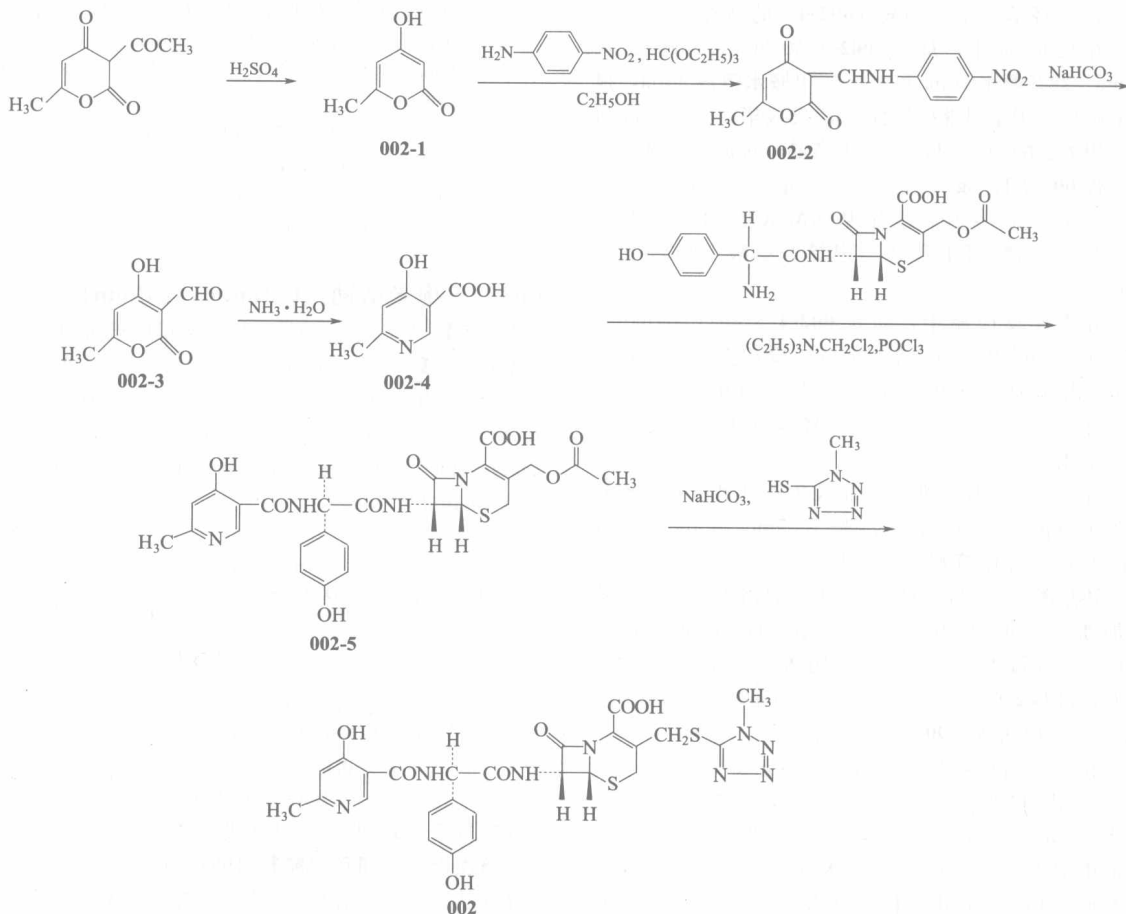
【研发厂商】 住友制药株式会社, 山之内制药株式会社 (日本)。

【首次上市时间和国家】 1985, 日本。

【性状】 微黄色至白色结晶或结晶性粉末。溶于二甲基亚砜, 不溶于水、乙醇。mp213~215℃ (分解)。

【用途】 广谱抗生素。用于治疗对本品敏感的葡萄球菌属、链霉菌属、消化球菌属、消化链球菌属、大肠杆菌、柠檬酸细菌属、克雷伯杆菌属、变形杆菌属、假单胞菌属、流感杆菌、不动杆菌属、拟杆菌属引起的败血症、咽喉炎、急慢性支气管炎、扁桃体炎、支气管扩张、呼吸道疾患的继发感染、肺炎、肺化脓症、脓胸、肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎、附睾炎、胆囊炎、胆道炎、腹膜炎、子宫附件炎、宫内感染、盆腔炎、子宫组织炎、女外阴巴氏腺炎、髓膜炎、颌炎、颌骨周围蜂窝组织炎等疾病。

【合成路线】



1. 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮 (002-1) 的制备
 在反应瓶中, 加入脱氢乙酸 [3-乙酰基-6-甲基-

2H-吡喃-2,4(3H)-二酮] 6.67g (0.036mol)、硫酸 13.24g (0.13mol), 于 65min 内搅拌加热至 98℃ 后保

温继续搅拌 2h, 加入水 14ml, 静置 2.5h, 再于 22℃ 搅拌 65min。于 105min 内加水 22.8ml (内温控制在 22~46℃), 析出固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得 **002-1** 3.76g, 收率 75.6%。

2. 6-甲基-3-(对硝基苯胺次甲基)-4-氧代-3,4-二氢-2-吡喃酮 (**002-2**) 的制备

在干燥反应瓶中, 加入 **002-1** 50.4g (0.4mol)、对硝基苯胺 55.2g (0.4mol)、原甲酸三乙酯 240ml 和乙醇 240ml, 搅拌回流 1h。反应毕, 冷却, 析出结晶, 过滤, 用乙醇洗涤, 干燥, 得 **002-2** 99g, 收率 90.3%, mp 270℃。

3. 3-甲酰基-4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮 (**002-3**) 的制备

在反应瓶中, 加入 **002-2** 82.2g (0.3mol)、碳酸氢钠 80g (0.95mol) 和水 1600ml, 加热搅拌回流 1h, 冷却, 过滤。滤液用浓盐酸调至 pH 1, 析出结晶, 过滤, 水洗。滤液用二氯甲烷提取数次, 合并有机层, 回收二氯甲烷, 冷却, 析出结晶, 干燥, 得 **002-3** 41.5g, 收率 90%, mp 106~107℃。

4. 4-羟基-6-甲基烟酸 (**002-4**) 的制备

在反应瓶中, 加入 **002-3** 30.8g (0.2mol)、水 180ml、28% 氨水 60ml 和 40% 二甲胺水溶液 44ml, 搅拌溶解后, 于室温继续搅拌 2h。反应毕, 减压蒸除氨水, 用浓盐酸调至 pH 1, 析出结晶, 过滤, 水洗, 干燥, 得 **002-4** 17.8g, 收率 58%, mp 283~284℃。

5. D-7-[α -(4-羟基-6-甲基烟酰氨基)-4-羟基苯乙酰氨基]-3-乙酰氧甲基-2-头孢烯-2-甲酸 (**002-5**) 的制备

在干燥反应瓶中, 加入 **002-4** 6.8g (0.04mol)、三乙胺 6.9ml 和二氯甲烷 100ml, 冷却至 -35℃, 于 20min 内滴加三氯氧磷 3.42ml 和二氯甲烷 15ml 溶液, 保温搅拌 40min 后, 得 4-羟基-6-甲基烟酰氯溶液 (备用)。

在另一干燥反应瓶中, 加入 3-乙酰氧甲基头孢羟氨苄 12.6g (0.03mol)、三乙胺 10.5ml、氯仿 60ml 和乙醇 60ml, 搅拌溶解后, 冷却至 -50℃, 于 3h 内滴加上述烟酰氯溶液, 滴毕, 减压回收溶剂。向剩余物中加水 200ml, 搅拌溶解后, 用 6mol/L 盐酸调至 pH 2, 析出固体, 过滤, 依次用水、乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得 **002-5** 13.6g, 收率 80%, mp 250℃ (分解)。

6. 头孢匹胺 (**002**) 的合成

在反应瓶中, 加入 **002-5** 5.56g (0.01mol)、5-巯基-1-甲基四唑 1.28g (0.011mol)、碳酸氢钠 1.77g 和水 110ml, 于 58~60℃ 搅拌 24h, 冷却, 过滤, 向滤液中加入乙酸乙酯 20ml, 冰浴冷却下, 用 6mol/L 盐酸调至 pH 2, 析出固体, 过滤, 水洗, 干燥, 得粗品 **002**。用丙酮-水重结晶, 得 **002** 4.4g, 收率 64%, mp 213~215℃ (分解)。

IR (KBr) (cm^{-1}): 3200~3500, 1770, 1705,

1680, 1660。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ : 11.06 (1H, d, $J = 7 \sim 8\text{Hz}$, CONH), 9.27 (1H, d, $J = 8 \sim 9\text{Hz}$, CONH), 8.28 (1H, br s, H-2), 6.69~7.22 (4H, d, $J = 8 \sim 9\text{Hz}$, Ar-H), 6.25 (1H, s, H-5), 5.60~5.75 (2H, m, H-7 和 CH), 4.98 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$, H-6), 4.20, 4.30, (2H, q, AB 体系, $J = 13\text{Hz}$, CH_2 -3), 3.92 (3H, s, CH_3N), 3.59 (2H, br, H-2), 2.25 (3H, s, CH_3)。

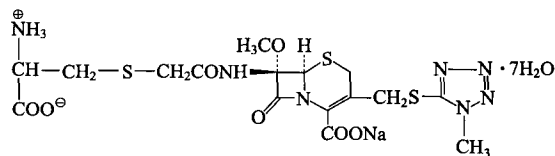
【参考文献】

- [1] Merck Index, 13th, 1952.
- [2] Wexler H, et al. Antimicrob Ag Chemother, 1984, 25: 162.
- [3] Chemotherapy (Japan), 1983, 31 (Suppl 1): 1-842.
- [4] 罗明生主编. 现代临床药物大典. 成都: 四川科学技术出版社, 2001: 26.
- [5] EP, 59052. 1985.
- [6] BE, 833063. 1975.
- [7] 日本公开特许 79-125678.
- [8] 日本公开特许 79-30197.
- [9] 陈芬儿主编. 有机药物合成法: 第一卷. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 628-631.
- [10] Iamada H, et al. J Antibiot, 1983, 36: 522, 543.
- [11] Iamada H, et al. J Antibiot, 1983, 36: 532.
- [12] Eijill S. Synthesis, 1975, 10: 625.
- [13] Franzi F. Angew Chem, 1982, 94: 863.
- [14] 日本公开特许 79-119497.

003 头孢米诺钠 (Cefminox Sodium)

【别名】 Meicelin, MT-141, 氨羧甲氧头孢菌素。

【化学名】 [6R, [6 α , 7 α , 7(S*)]]-7-[[[2-Amino-2-(carboxyethyl) thio] acetyl] amino]-7-methoxy-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, monosodium heptahydrate。



头孢米诺 CAS [84305-41-9]

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$ (519.58)

头孢米诺钠 CAS [92636-39-0]

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{NaO}_7\text{S}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (667.6)

【研发厂商】 明治制果株式会社 (日本)。

【首次上市时间和国家】 1987, 日本。

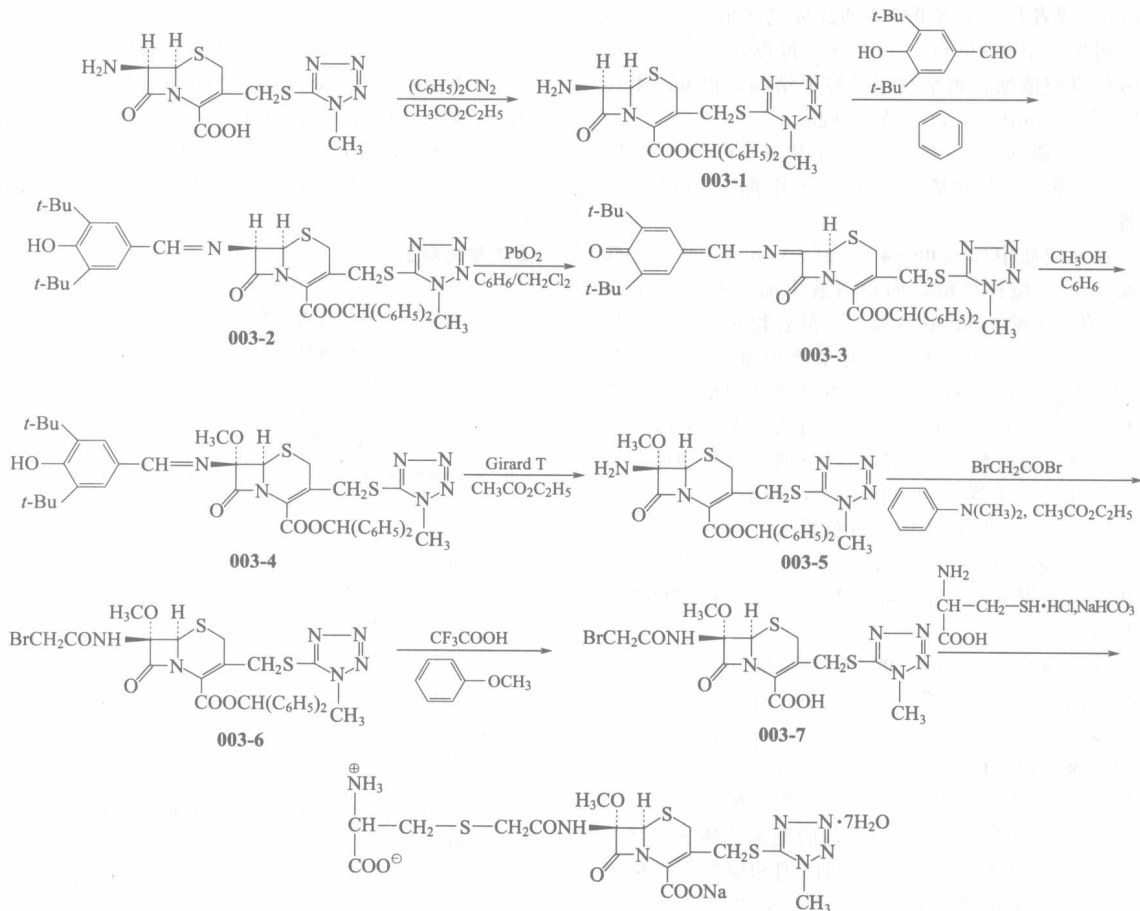
【性状】 白色或微黄色结晶性粉末, 无味或稍有特殊气味。易溶于水, 稍难溶于甲醇, 几乎不溶于乙醇或乙醚。mp 90~91℃。

【用途】 头孢菌素类抗生素。用于对本品敏感的链

球菌属(除肠球菌)、大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌属、嗜血流感杆菌等引起的以下感染:败血症、扁桃腺炎、扁桃腺周围脓肿、支气管炎、支气管扩张感染、慢性呼吸疾病二次感染、肺炎、肺化脓症、肾盂肾炎、胆囊炎、胆道炎、腹膜炎、骨腔腹膜炎、子宫附件炎、

子宫内感染、盆腔炎和子宫结合组织内感染。

【合成路线】头孢米诺钠合成路线有多条,大多在其化学结构上接上甲氧基时,要用昂贵试剂甲醇锂,而且要在低温 -80°C 下反应,给工业生产带来不便,成本高。现推荐如下合成路线。



1. 7 β -氨基-3-[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯(003-1)的制备

在反应瓶中,加入 7 β -氨基-3-[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫甲基]-3-头孢烯-4-羧酸 1.36g(0.0041mol)、乙酸乙酯 68ml,搅拌溶解,于环境温度下,滴加二苯重氮甲烷 1.73g(0.0087mol)溶于乙酸乙酯 30ml 的溶液,定在 1h 内滴加完后,将混合物搅拌 1h。反应毕,减压浓缩至干,剩余物用 10ml 乙醚洗涤,并用乙酸乙酯 5ml 溶解,将该溶液通过装填 600ml Sephadex LH-20 树脂柱(树脂预先经过乙酸乙酯浸泡),用乙酸乙酯洗脱,收集洗脱液浓缩至干,得 003-1 1.24g(61%)。

2. 7 β -(3,5-二叔丁基-4-羟基亚苄基氨基)-3-[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯(003-2)的制备

在反应瓶中,加入 003-1 10g(0.031mol)、3,5-

二叔丁基-4-羟基苯甲醛 5g(0.021mol)、苯 200ml,搅拌溶解。在反应装置装水分离器后,加热搅拌回流 40min。反应毕,减压浓缩到体积大约 25ml,剩余物用甲醇 150ml 溶解,放置于冷藏室保持过夜,析出结晶,过滤,甲醇洗涤,干燥,得 003-2 无色结晶 12g(54.5%), mp 175°C 。

该步反应毕,含 003-2 的苯溶液可不经分离,直接用于下一步反应。

3. 7 β -(3,5-二叔丁基-4-氧代-2,5-环己二烯-1-亚基)-甲基氨基-3-[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯(003-3)的制备

在反应瓶中加入上述从 10g 003-1 制备的 003-2 的苯溶液、1,2-二氯甲烷 50ml,搅拌混合,用冰水浴冷却后,加入新鲜制备的 PbO_2 20g,搅拌反应 1h。反应毕,真空过滤,在真空下将红棕色滤液浓缩到总体积的一半,加正己烷 300ml 析晶,将产生的固体沉

淀过滤，真空干燥得 **003-3** 的棕色粉末 13g。

4. 7 β -(3,5-二叔丁基-4-羟基亚苄基氨基)-7 α -甲氧基-3-[[[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**003-4**) 的制备

在反应瓶中，加入 **003-3** 13g (0.0186mol)、苯 100ml (或者是上步含 **003-3** 的红棕色滤液)，搅拌溶解，再加入甲醇 400ml，室温搅拌过夜，反应毕，反应液经真空浓缩，剩余物用甲醇重结晶，得 **003-4** 7g (73.2%)，mp170℃，淡黄色结晶。

5. 7 β -氨基-7 α -甲氧基-3-[[[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**003-5**) 的制备

在反应瓶中加入 **003-4** 5.0g (0.00675mol)、乙酸乙酯 50ml，搅拌溶解，向该溶液中加入 Girard T 试剂 2g 溶于甲醇 40ml 的溶液，将混合物在室温下搅拌 2.5h。反应毕，真空浓缩，剩余物中加入乙酸乙酯 50ml、水 30ml，搅拌 10min。将分离开的水层用乙酸乙酯提取，合并有机层，用水洗两次，无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压下蒸馏回收溶剂，剩余物加乙醚析晶，过滤，干燥，得 **003-5** 3g，收率 84.7%，mp 95~120℃ (分解)，产物为黄色粉末。

6. 7 β -溴乙酰氨-7 α -甲氧基-3-[[[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**003-6**) 的制备

在反应瓶中，加入 **003-5** 0.157g (0.0003mol)、乙酸乙酯 5ml，搅拌溶解，于 -20℃ 下，加入 *N,N*-二甲基苯胺 0.067g (0.07ml, 0.00055mol)，于冰浴冷却下滴加溴乙酰溴 0.116g (0.05ml, 0.00057mol)，搅拌 10min，加入冰水 30ml，用乙酸乙酯 (50ml×3) 提取，合并有机层，依次用冷却的饱和硫酸氢钾溶液 (20ml×3)、冰水 20ml、冰冷冷却的饱和碳酸氢钠溶液 20ml 洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压蒸馏回收溶剂，剩余物经硅胶柱 [洗脱剂：甲苯/乙酸乙酯 (5:4)] 提纯，收集洗提液，减压浓缩，得 **003-6** 0.135g (70.0%)，mp146~147℃ (分解)。

7. 7 β -溴乙酰氨-7 α -甲氧基-3-[[[(1-甲基-1H-5-四唑基)硫代]甲基]-3-头孢烯-4-羧酸 (**003-7**) 的制备

在反应瓶中，加入 **003-6** 1.2g (0.00192mol)、苯甲醚 10ml，搅拌溶解，于冰浴冷却下，加入三氟乙酸 12.5ml (0.10mol)，搅拌反应 0.5h。反应毕，减压回收溶剂 (减压蒸馏)，剩余物中加入乙酸乙酯 100ml，搅拌溶解，用 10% 磷酸氢二钾水溶液提取数次，合并水层，水层中加入乙酸乙酯提取数次，合并有机层，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压蒸馏回收溶剂，结晶过滤、真空干燥得 **003-7** 560mg (61.6%)。

8. 头孢米诺钠 (**003**) 的合成

在反应瓶中加入 **003-7** 920mg (1.92mmol)、D-半

胱氨酸盐酸盐 470mg (2.98mmol) 和水 15ml，搅拌，用 10% 碳酸氢钠溶液调至 pH6.8，冰浴冷却搅拌 2h。反应毕，反应液经 Diaion HP-20 柱 (洗脱剂：水) 提纯，收集洗脱流出液，减压浓缩至干，冷却，析出固体，得粗品 **003**。用水-乙醇重结晶，得精制品 **003** 1.1g，收率 90.6%，mp90~91℃。

IR(KBr)(cm⁻¹): 1755, 1670, 1610。

¹H-NMR(D₂O) δ : 3.22 (2H, m, CH₂S), 3.50 (2H, s, SCH₂CO), 3.55 (3H, s, OCH₃), 3.59 (2H, ABq, *J* = 18Hz, C-2), 3.97 (1H, m, CH), 4.04 (3H, s, N-CH₃), 4.16 (2H, ABq, *J* = 13Hz, C-3), 5.15 (1H, s, C-6)。

【参考文献】

- [1] Nakao H, et al. J Antibiotics, 1976, 29: 554.
- [2] 陈芬儿主编. 有机药物合成法: 第一卷. 北京: 中国医药科技出版社, 1999: 618-622.
- [3] US, 4560750. 1985.
- [4] US, 4210751. 1980.
- [5] US, 4302580. 1981.
- [6] Iwamatsu K, et al. J Antibiot, 1983, 36: 229.
- [7] GB, 2040926. 1980.
- [8] 日本公开特许 86-293987.
- [9] 日本公开特许 82-134487.
- [10] EP, 24879. 1981.
- [11] US, 3897424. 1975.
- [12] US, 4357331. 1982.
- [13] Yanagisawa H, et al. Tetrahedron Lett, 1975, 31: 2705-2708.
- [14] 日本公开特许 80-83791.
- [15] Merck Index. 13th: 1940.
- [16] 罗明生主编. 现代临床药物大典. 成都: 四川科学技术出版社, 2001: 30.
- [17] Watanabe T, et al. Drugs Exptl Clin Res 1984, 10: 293.
- [18] Inouye S, et al. Antimicrob Ag Chem-other, 1984, 26: 722.
- [19] Chemotherapy (Tokyo), 1984, 32 (Suppl, 5): 561.
- [20] Kurebe M, et al. Japan J Antibiot, 1984, 37: 847.

004 盐酸头孢替安酯 (Cefotiam Hexetil Hydrochloride)

【别名】SCE 2174, Pansporin T, Taketiam, Texodil. 游离酸: SCE-963. 二盐酸头孢替安: Abbott 48999, CGP-14221/E, Halospor, pansporin, Pansporine, Spizef, Sporidyn.

【化学名】(6*R*,7*R*)-7-[[[2-Amino-4-thiazolyl) acetyl]amino]-3-[[[1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1*H*-tetrazol-5-yl]-thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl ester dihydrochloride.