

现代药物的 制备与合成

(第二卷)

陈仲强 李 泉 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

(第二卷)

陈仲强 李 泉 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

本书共收集了 1990~2009 年上市或目前仍处于临床研究阶段的有机药物品种 256 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. 第二卷/陈仲强, 李泉编著.
北京: 化学工业出版社, 2011. 6
ISBN 978-7-122-09865-8

I. 现… II. ①陈…②李… 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 (2010) 第 216044 号

责任编辑: 杨燕玲

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 郑 捷

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 36½ 字数 1248 千字 2011 年 7 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，肇始藥^①物。故“藥”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，到从青蒿提取青蒿素衍生蒿乙醚等，西方国家从青霉素到头孢霉素，生产了一代又一代抗生素，均巧夺天工。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^②，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 本应该用简体汉字“药”，为适合该句原意，才用繁体“藥”字，特此说明。

② 本书三卷拟收录 1000 余个品种。

前 言

《现代药物的制备与合成（第二卷）》共收集 1990～2009 年上市或目前仍处于临床研究阶段的有机药物品种 256 个，所选药物基本都是较好品种，其中包括一部分手性药物，有的甚至被称之为当代“重磅炸弹级”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、相对分子质量、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较全面的参考文献，且大部分注明了文献出处，以便进一步查阅研究和探讨。极个别品种因为不良反应等原因暂停研究或撤出市场也作了简要说明。

本书所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法律和规定执行。

本书在编著过程中，得到中国药科大学资深教授徐馥本的亲切指导，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、整理由金京龙、吕敏、何勤、王成军、王小峰、许晓武、陈巍、陈怡、周令芳、杨静、王敏、陈荣、陈虹、陈沛、刘芳、张奇华、欧阳姣花、周桂亮、柳筑宁、金喜滇、王正君、金颖、金嘉等协助。

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，请读者多加批评指正。

陈仲强

长沙化工研究所

Tel: 0731-85262706

E-mail: czq1940@sohu.com

山东省医药工业研究所 李泉

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 1990~2009 年上市药物（包括当前处于临床研究阶段品种），原取材至 2006 年，现考虑其品种的新颖性延续至 2009 年。第一卷共 350 个药物（已出版），本卷（第二卷）共 256 个药物。全书由序、前言、编写说明、目录、正文、缩略语或符号全称对照、中文名索引、英文名索引、分子式索引和 CA 登记号索引所组成。

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编号，以便区别分子式相同者（即同一个分子式中有两个编号或几个编号）。

四、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。

五、中文名索引按第一个字的拼音字母顺序排列。

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、盐水指饱和食盐水。

七、为了方便读者，本卷在正文后增加了缩略语或符号全称对照。

目 录

1 抗生素	1	034 硝酸芬替康唑.....	95
1.1 β 内酰胺类抗生素.....	1	035 氟康唑.....	97
001 头孢地尼钠.....	1	036 氟曲马唑.....	99
002 头孢妥仑酯.....	4	037 伊曲康唑.....	100
003 头孢他美酯.....	7	038 米卡芬净钠.....	104
004 头孢尼西钠.....	9	039 拉夫康唑.....	107
005 硫酸头孢噻利.....	11	040 舍他康唑.....	110
006 头孢布烯.....	14	2.5 唑诺酮类药物.....	111
007 盐酸头孢唑肟丙四酯.....	18	041 盐酸环丙沙星.....	111
008 氨曲南.....	20	042 甲磺酸吉米沙星.....	113
009 Tacapenm Pivoxil.....	21	043 左氧氟沙星.....	116
1.2 四环素类.....	24	044 盐酸替马沙星.....	118
010 替加环素.....	24	045 甲磺酸曲伐沙星.....	120
2 其他抗病原微生物药物	26	2.6 其他抗菌药物.....	123
2.1 抗病毒药物.....	26	046 SQ109.....	123
011 阿洛夫定.....	26	3 抗肿瘤药物	126
012 安瑞那韦.....	27	3.1 烷化剂.....	126
013 硫酸阿扎那韦.....	30	047 盐酸苯达莫司汀.....	126
014 克立夫定.....	33	3.2 抗代谢类抗肿瘤药物.....	127
015 地瑞那韦.....	35	048 地西他滨.....	127
016 更昔洛韦.....	40	049 法扎拉滨.....	129
017 GS-4071.....	43	050 洛美曲塞.....	130
018 硫酸茚地那韦.....	46	051 Alkazar-18.....	133
019 拉米夫定.....	51	052 氮杂胞苷.....	134
020 洛吡那韦.....	55	053 米替福新.....	136
021 马拉维诺.....	58	054 盐酸诺拉曲塞.....	137
022 替比夫定.....	63	055 盐酸伊达比星.....	139
023 Reprintrivir.....	65	3.3 动植物类抗肿瘤药物（源自天然产物）.....	141
024 替拉那韦.....	72	056 9-氨基喜树碱.....	141
025 盐酸伐昔洛韦.....	80	057 NK-611.....	142
026 扎西他滨.....	81	058 TOP-53.....	145
027 扎那米韦.....	83	3.4 DNA 拓扑异构酶抑制剂.....	147
2.2 利福霉素类.....	85	059 CKD-602.....	147
028 利福昔明.....	85	3.5 抗肿瘤抗生素.....	149
2.3 抗厌氧菌药.....	86	060 盐酸表阿霉素.....	149
029 奥硝唑.....	86	061 Ixabepilone.....	151
030 替硝唑.....	88	062 Temsirolimus.....	153
2.4 抗真菌药.....	89	3.6 酪氨酸激酶抑制剂.....	155
031 阿莫罗芬.....	89	063 苹果酸舒尼替尼.....	155
032 醋酸卡泊芬净.....	90	064 甲苯磺酸索拉非尼.....	158
033 环吡司胺.....	94	065 达沙替尼.....	160

066	拉帕替尼	162	103	伐地考昔	224
067	来那替尼	165	5.3	镇痛药	226
068	琥珀酸瓦他拉尼	166	104	Epibatidine	226
069	甲磺酸伊马替尼	168	5.4	精神病治疗药	229
3.7	芳香酶抑制剂	170	105	布南色林	229
070	盐酸法倔唑	170	106	伊潘立酮	230
071	氟维司群	172	107	帕潘立酮	232
3.8	其他抗肿瘤药及辅助治疗药	175	108	盐酸莫沙帕明	234
072	Pomalidomide	175	109	奈莫必利	235
073	盐酸乌苯美司	176	110	丁苯那嗪	237
074	盐酸比生群	180	111	舍吡啶	238
075	奥沙利铂	181	112	阿戈美拉汀	240
076	泰克地那林	182	113	阿瑞匹坦	241
077	他米巴罗汀	183	114	DOV 21947	243
078	伏立诺他	185	115	L-758298	245
079	帕米麟酸二钠	186	116	盐酸米那普仑	246
080	阿利维 A 酸	187	5.5	镇静催眠药	248
081	阿曲生坦	190	117	盐酸右美托咪啶	248
082	Plerixafor	192	118	艾司佐匹克隆	250
083	乙丙昔罗	194	119	加波沙朵	252
084	来那度胺	195	120	磷丙泊酚钠	255
4	麻醉用药	198	121	拉米替隆	256
4.1	全身麻醉药	198	122	替马西泮	258
085	地氟烷	198	5.6	抗癫痫药	260
086	七氟烷	198	123	拉科酰胺	260
4.2	局部麻醉药	199	124	卢非酰胺	262
087	盐酸卡替卡因	199	125	Safinamide Mesylate	263
4.3	肌肉松弛药(麻醉辅助用药)	201	5.7	抗帕金森病药	264
088	多库氯铵	201	126	盐酸阿朴吗啡	264
089	哌库溴铵	202	127	盐酸普拉帕索	266
090	罗库溴铵	204	128	盐酸他利帕索	268
091	盐酸兰吡立松	208	5.8	改善脑循环与促智药	268
5	中枢神经系统用药	210	129	氢溴酸加兰他敏	268
5.1	解热镇痛药	210	130	Neotrofin	273
092	呱氨托美丁	210	131	重酒石酸利斯的明	274
5.2	非甾体抗炎镇痛药	211	132	Sabcomeline Hydrochloride	276
093	阿明洛芬	211	133	艾地苯醌	279
094	安吡昔康	212	134	盐酸沙丙蝶呤	281
095	溴芬酸钠	213	5.9	抗偏头痛药	282
096	甲磺酸达布非龙	214	135	琥珀酸夫罗曲坦	282
097	吲哚美辛法呢酯	216	136	利扎曲坦	284
098	萘普西诺	217	137	舒马曲坦	286
099	奈帕芬胺	218	138	佐米曲普坦	288
100	帕瑞考昔钠	220	6	呼吸系统药物	291
101	Tebanicline	221	6.1	平喘药	291
102	替鲁麟酸二钠	223	139	孟鲁司特钠	291

140	西洛司特	295	178	曲前列尼尔钠	364
141	甲磺司特	298	179	佐芬普利钙	372
142	FK-888	300	8.5	降血脂药	374
143	盐酸马布特罗	302	180	氧雄龙	374
144	富马酸福莫特罗	303	8.6	其他心脑血管药物（包括血液系统 用药）	375
145	噻托溴铵	306	181	法西多曲	375
6.2	镇咳药	308	182	乌拉地尔	377
146	多索茶碱	308	183	盐酸考尼伐坦	378
7	抗变态反应药—抗组胺药	310	184	Perzinfotel	382
147	富马酸依巴斯汀	310	185	长春西汀	383
148	富马酸酮替芬	311	186	美托拉宗	386
149	盐酸左西替利嗪	314	187	艾曲波帕	387
150	洛度沙胺氨丁三醇	316	188	DX-9065a	389
8	主要作用于循环系统药物（心脑血管 药物）	319	189	西洛他唑	392
8.1	强心药	319	190	盐酸沙格雷酯	393
151	米力农	319	191	那米非班	396
152	依诺昔酮	320	192	硫酸氯吡格雷	398
153	奥普力农	321	193	盐酸法舒地尔	400
8.2	抗心律失常药	323	194	草酸萘呋胺酯	401
154	UK-66914	323	195	阿加曲班	403
155	盐酸吡西卡尼	323	196	乙酸罗昔非班	405
8.3	抗心绞痛药	325	197	奥扎格雷钠	407
156	腺苷	325	9	消化系统用药	409
157	环磷（酸）腺苷	326	9.1	消化性溃疡治疗药	409
158	吡唑氧苯	327	198	瑞巴派特	409
8.4	抗高血压药	328	199	雷贝拉唑钠	410
159	安贝生坦	328	200	盐酸瑞伐拉赞	412
160	阿折地平	329	201	沙威拉唑	414
161	盐酸巴尼地平	331	9.2	止吐及催吐药	415
162	盐酸贝那普利	333	202	甲磺酸多拉司琼	415
163	盐酸贝尼地平	335	203	盐酸格拉司琼	418
164	丁酸氯维地平	337	204	盐酸帕洛诺司琼	420
165	盐酸依福地平	339	9.3	其他（包括IBS综合征治疗药）	424
166	氟司喹南	341	205	盐酸西兰司琼	424
167	福辛普利钠	342	206	奥替溴铵	426
168	盐酸咪达普利	344	207	盐酸哌波色罗	428
169	拉西地平	346	208	爱维莫潘	430
170	盐酸洛非西定	347	209	盐酸依托比利	436
171	米诺地尔	348	210	甲磺酸萘莫司他	438
172	盐酸莫索尼定	350	10	治疗糖尿病用药	441
173	奥帕曲拉	351	211	AS-3201	441
174	盐酸噻那普利	356	212	Farglitazar	443
175	尼普地洛	359	213	Methosorbinil	445
176	雷米普利	361	214	瑞格列奈	447
177	盐酸替利洛尔	363	215	磷酸西他列汀	449

216	T-1095	453	235	Difluprednate	504
11	前列腺增生（良性）及其症状治		18	维生素药物	506
	疗药	456	236	维生素 D ₂	506
217	度他雄胺	456	19	其他药物	509
218	西罗多辛	458	237	盐酸西维美林	509
12	性功能障碍治疗药、避孕药、		238	度骨化醇	512
	催产药	464	239	氟骨三醇	515
219	盐酸伐地那非	464	240	替勃龙	519
220	甲磺酸酚妥拉明	467	241	阿托伐醌	521
221	盐酸森可曼	468	242	丙酸氟替卡松	523
222	依托孕烯	469	243	罗莫肽	525
223	他达那非	474	244	雷马曲班	527
224	庚炔诺酮	476	245	甲磺酸赖氨酸安非他命	529
225	米非司酮	477	246	溴化甲基纳曲酮	531
226	曲美孕酮	482	247	贝前列素	532
13	免疫抑制剂（包括器官移植抗排		248	甲磺卡莫司他	537
	异药）	485	249	美格鲁特	539
227	胍立莫司	485	250	地拉罗司	540
228	脱氢表雄酮	488	251	牛磺熊去氧胆酸	542
14	利尿药及尿失禁治疗药	490	252	原卟啉钠	543
229	FK-453	490	253	NCX-4016	544
230	氢溴酸达非那新	492	254	(R)- α -硫辛酸	545
231	曲司氯铵	494	255	碘昔兰	547
15	抗痛风药	496	256	丁香苷	548
232	非布索坦	496		缩略语或符号全称对照	552
16	皮肤病用药	500		中文名索引	556
233	吡美莫司	500		英文名索引	559
234	Doramapimod	501		分子式索引	562
17	眼科用药	504		美国化学文摘 CA 登记号索引	567

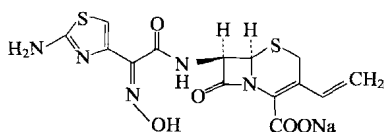
1 抗 生 素

1.1 β -内酰胺类抗生素

001 头孢地尼钠 (Cefdinir Sodium)

【别名】 FK-482, BMY-28488, Omnicef, Cefzon, Cephoral, Novacef, CFDN, Cefdinirum, 全泽复, 世扶尼, 世富盛。

【化学名】 (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl) (hydroxyimino)acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt。



CAS [91832-40-5]

$C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ (395.42)

$C_{14}H_{12}N_5NaO_5S_2$ (417.40)

【研发厂商】 Fujisawa Pharmaceutical Co Ltd(藤泽药品工业公司)(日本)。

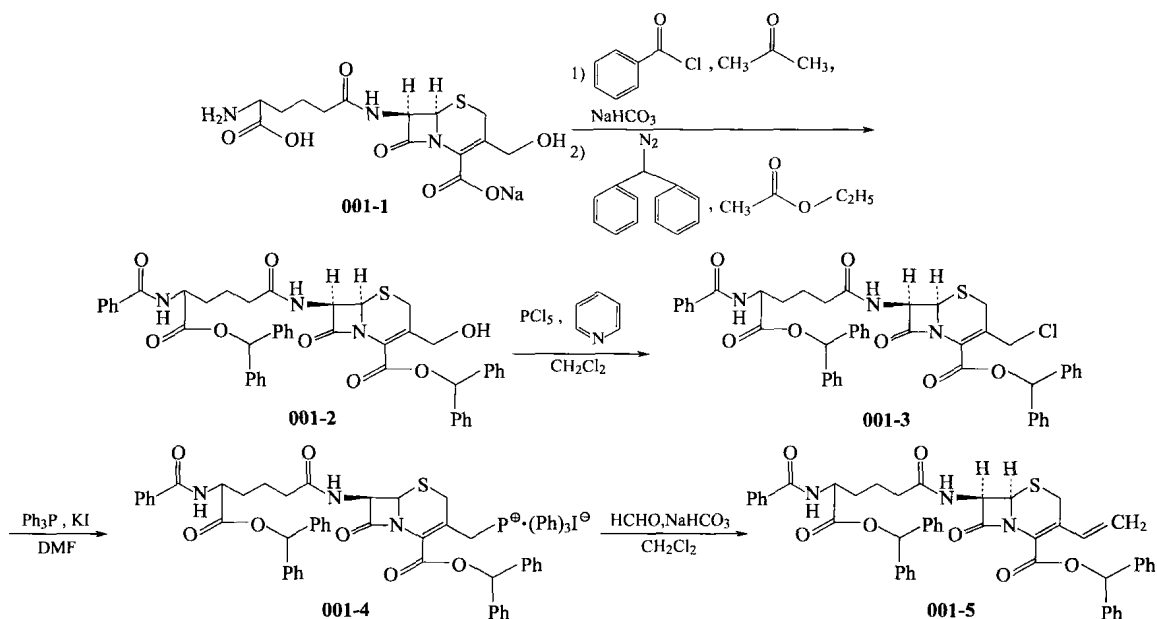
【首次上市时间和国家】 1991年10月, 日本。

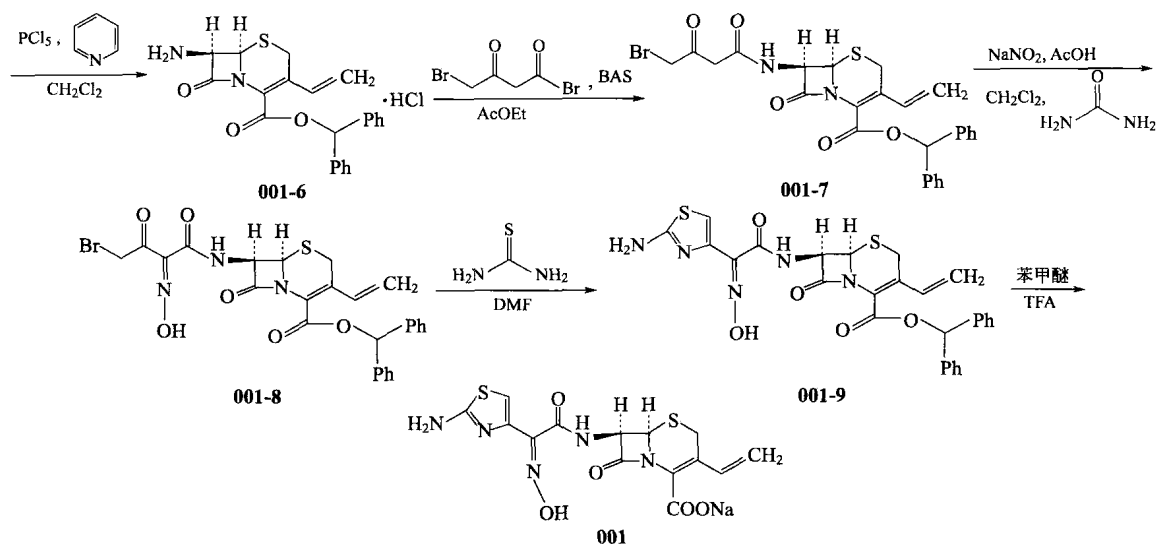
【性状】 游离酸为白色至微黄色结晶性粉末, 无臭或略臭, 几乎不溶于乙醇、乙醚或水。mp 170°C(分解)。UV λ_{max} (pH = 7, 磷酸盐缓冲液) = 223nm, 286nm(ϵ 17400, 19700), pK_a 9.70。其钠盐 mp 220°C(分解)。

【用途】 本品为半合成的广谱第三代口服头孢菌

素, 它通过抑制细菌细胞壁的合成而发挥抗菌作用。本品对 G^+ 菌和 G^- 菌均有抗菌活性, 并对细菌产生的大部分 β -内酰胺酶稳定, 故许多耐青霉素和头孢菌素的微生物均对本品敏感。体外临床研究表明, 以下细菌对本品敏感。① G^+ 需氧菌: 金黄色葡萄球菌(含产 β -内酰胺酶菌)、肺炎链球菌(青霉素敏感菌株)、化脓性链球菌, 但对耐甲氧西林的葡萄球菌无效。② G^- 需氧菌: 流感嗜血杆菌(含产 β -内酰胺酶菌)、副流感嗜血杆菌(含产 β -内酰胺酶菌)、卡他莫拉菌属(含产 β -内酰胺酶菌)。体外实验还表明, G^+ 需氧菌中的表皮葡萄球菌(甲氧西林敏感菌株)、无乳链球菌和 G^- 需氧菌中的异型枸橼酸杆菌、大肠杆菌、鼻硬结克雷伯杆菌、奇异变形杆菌对本品也敏感。临床用于敏感菌引起的下列轻、中度感染。①成人和青少年: a. 社区获得性肺炎; b. 慢性支气管炎急性发作; c. 急性上颌鼻窦炎; d. 咽炎或扁桃体炎; e. 非复杂性皮肤和软组织感染。②儿童: a. 急性中耳炎; b. 咽炎或扁桃体炎; c. 非复杂性皮肤和软组织感染。本品对于敏感菌引起的临床各种感染, 总有效率达 95%。对照治疗表明, 本品疗效明显优于头孢唑肟和安灭菌。

【合成路线】 以乙酰头孢菌素 C 钠盐 (DCCNa) (001-1) 为起始原料, 经六步反应制得 7-氨基-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯盐酸盐 (001-6), 001-6 再经溴化、亚硝化、与硫脲缩合环合、去保护基、成盐而制得头孢地尼钠 (001)。





1. 7-(5-苯甲酰氨基-5-二苯甲氧羰基戊酰氨基)-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (001-2) 的制备

在干燥的反应瓶中加入 7-(5-氨基-5-羧基戊酰氨基)-3-羟基甲基-3-头孢烯-4-羧酸钠盐 (001-1) (DCCNa) 118.6g (0.3mol) 和丙酮 600ml, 搅拌溶解, 冷至 10°C 以下, 同时搅拌滴加 20% NaHCO_3 水溶液、苯甲酰氯 42.1g (0.30mol), 保持反应液 pH 6.5~7.5。滴毕, 于 10°C 搅拌反应 1h。反应液用浓盐酸调至 pH 6.0, 减压浓缩回收溶剂丙酮, 剩余液用乙酸乙酯 800ml 分数次提取, 合并有机层, 往有机层加入二苯重氮甲烷 117.1g (0.60mol) 和乙酸乙酯的溶液, 搅拌直至 TLC 监控时无原料斑点为止。反应毕, 用浓盐酸调至 pH 3, 分取有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。过滤, 滤液减压浓缩回收溶剂, 剩余物中加入丙酮 400ml, 搅拌溶解, 逐渐加入异丙醚析晶 (加量 4000ml 左右), 将析出结晶过滤, 干燥, 得 001-2 224.8g, 收率 92.5%, mp $100\sim 110^\circ\text{C}$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): ν_{3270} , 1770, 1730, 1660, 1640。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ δ : 8.87 (1H, m), 7.79 (1H, m), 7.43 (25H, m), 6.95 (1H, s), 6.87 (1H, s), 5.77 (1H, dd, $J = 5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 4.67 (1H, m), 4.27 (2H, d, $J = 5\text{Hz}$), 3.63 (2H, m), 3.38 (1H, s), 1.3~2.7 (6H, m)。

2. 7-(5-苯甲酰氨基-5-二苯甲氧羰基戊酰氨基)-3-氯甲基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (001-3) 的制备

在干燥反应瓶中加入上步制备的化合物 001-2 100g (0.124mol)、二氯甲烷 600ml, 搅拌溶解, 冷却至 -30°C , 搅拌下一次性加入五氯化磷 25.6g

(0.123mol), 于 -30°C 以下滴加吡啶 9.8g (0.124mol)。滴毕, 将混合物于 -20°C 下搅拌反应 1h。反应毕, 加入二氯甲烷/水 (1:1) 适量, 充分搅拌后静置分层, 分取有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。过滤, 滤液减压浓缩回收溶剂, 析出固体, 干燥, 得粗品 001-3 114.5g, 收率 111.3% (粗品重量收率)。可直接用于下步反应。mp $90\sim 110^\circ\text{C}$ (分解)。

IR (Nujol) (cm^{-1}): ν_{1780} , 1725, 1640。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ δ : 8.90 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.4 (25H, m), 7.00 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.83 (1H, m), 5.22 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 4.67 (1H, m), 4.43 (2H, m), 3.67 (2H, m), 1.3~2.5 (6H, m)。

3. [7-(5-苯甲酰氨基-5-二苯甲氧羰基戊酰氨基)-4-二苯甲氧羰基-3-头孢烯基] 甲基三苯磷碘化物 (001-4) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 001-3 102g (0.123mol)、 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 150ml, 搅拌溶解, 加入三苯基磷 (Ph_3P) 48.5g (0.185mol)、KI 18.4g (0.111mol), 于室温下搅拌反应 1.5h。反应毕, 滴加异丙醇 5000ml, 析出固体, 过滤; 滤饼用异丙醚洗涤, 干燥, 得 001-4 123.5g, 收率 84.8%, mp $165\sim 175^\circ\text{C}$ (分解)。

IR (Nujol) (cm^{-1}): ν_{1780} , 1730, 1710, 1650。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ δ : 8.92 (1H, m), 7.0~8.3 (4H, m), 6.83 (1H, s), 6.33 (1H, s), 5.75 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 5.13 (1H, m), 4.67 (2H, m), 4.33 (2H, m), 1.3~2.6 (6H, m)。

4. 7-(5-苯甲酰氨基-5-二苯甲氧羰基戊酰氨基)-3-乙烯基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (001-5) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **001-4** 123.5g (0.1045mol)、二氯甲烷 1000ml, 搅拌溶解, 加入 36% 甲醛水溶液 300ml, 用 20% NaHCO_3 水溶液调至 pH9, 于 25℃ 搅拌反应 2h。用浓盐酸调至 pH5。静置于分液漏斗分层, 分取有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩回收溶剂。剩余物中加入乙酸乙酯适量, 析出固体, 过滤, 干燥, 得 **001-5** 63.5g, 收率 75.4%, mp 180~184℃ (分解)。

IR (Nujol) (cm^{-1}): ν 3300, 1770, 1730, 1710, 1650。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ : 8.92 (1H, m), 7.98 (1H, m), 7.42 (25H, m), 7.0 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 12\text{Hz}, 18\text{Hz}$), 5.7~5.9 (2H, m), 5.1~5.6 (2H, m), 4.67 (1H, m), 3.72 (2H, m), 1.3~2.6 (6H, m)。

5. 7-氨基-3-乙基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯盐酸盐 (**001-6**) 的制备

在干燥的反应瓶中加入五氯化磷 15.5g (0.074mol)、二氯甲烷 200ml, 冷却至 5~10℃, 搅拌下滴加吡啶 5.9g, 于 5℃ 搅拌反应 20min。再于 5℃ 以下, 一次性地加入上步制备的化合物 **001-5** 20g (0.025mol)。保温搅拌反应 2h。于 -40℃ 以下, 缓慢加入甲醇 120ml, 于 -20~-10℃ 搅拌 2h。反应毕, 减压浓缩回收溶剂, 固化剩余物加入乙酸乙酯 300ml 和水 50ml, 于冰冷却下, 稍加搅拌, 析出结晶, 过滤, 滤饼用异丙醇洗涤, 干燥, 得 **001-6** 8.4g, 收率 78.9%, mp 180~195℃ (分解)。分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, $M_w = 428.94$, CAS [79349-67-0]。

IR(Nujol) (cm^{-1}): ν 1760, 1705, 1580。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3) δ : 9.17 (2H, m), 7.42 (10H, m), 7.0 (1H, dd, $J = 12\text{Hz}, 18\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 5.93 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$), 5.0~5.4 (2H, m), 3.88 (2H, g, $J = 18\text{Hz}$)。

6. 7-(4-溴乙酰乙酰氨基)-3-乙基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**001-7**) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **001-6** 150g (0.349mol)、三甲基硅烷基乙酰胺 (trimethylsilylac-etamide, BAS) 189g (0.929mol) 和溶剂乙酸乙酯 1500ml, 搅拌溶解, 将溶液冷却至 -20℃, 然后在搅拌下加入 4-溴乙酰乙酰溴 [从双烯酮 39g (0.464mol) 和溴 75g (0.468mol) 反应制得] 和二氯甲烷 200ml (控制在 -20℃ 下)。加毕, 将混合物于 -10℃ 下保温搅拌反应 1h。反应毕, 将反应混合物倾入 2000ml 二氯甲烷和 1000ml 水的混合液中, 充分搅拌后静置分层, 分取有机层, 依次用水、NaCl 水溶液洗涤, 减压蒸除有机层溶剂, 得到的剩余沉淀用乙酸乙酯洗涤, 干燥后得 **001-7** 171g, 收率 88.3%, mp 133~137℃ (分解)。分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$,

$M_w = 555$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3270, 1765, 1705, 1650, 1550。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.5~4.5 (6H, m), 5.2~6.0 (4H, m), 6.83 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.45 (10H, m), 9.25 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$)。

7. 7-(4-溴-2-羟基亚氨基乙酰基乙酰氨基)-3-乙基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酯 (**001-8**) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **001-7** 40g (0.072mol)、二氯甲烷 400ml 和乙酸 200ml, 搅拌溶解, 于 -10~-5℃ 搅拌下滴加亚硝酸钠 (NaNO_2) 7.5g (0.110mol) 溶于 50ml 水的溶液。滴加毕, 将混合物于 -5℃ 搅拌反应 30min。加入脲素 7g 后, 让混合物温度升至环境温度, 在该条件下搅拌 30min。加水 400ml, 充分搅拌后静置分层, 分取有机层, 依次用水、10% NaCl 水溶液洗涤, 无水 MgSO_4 干燥。过滤, 滤液减压浓缩蒸除溶剂, 得固体物, 真空干燥后得 **001-8** 48g, 收率 114% (收率超过 100%, 是因为所得为粗品重量收率), mp 105~108℃。分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$, $M_w = 584$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3250, 1770, 1705, 1655, 1540。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.80 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.2~6.2 (4H, m), 6.80 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.45 (10H, m), 9.42 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 13.20 (1H, s)。

8. 7-[2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟基亚氨基乙酰氨基]-3-乙基-3-头孢烯-4-羧酸二苯甲酸 (**001-9**) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **001-8** 48g (0.082mol, 按析成 100% 计) 和 N,N -二甲基甲酰胺 200ml, 搅拌溶解, 冷至 5℃, 加入硫脲 7.0g (0.092mol)。将混合物于环境温度下搅拌反应 1h。然后将反应混合物倾入 3% NaHCO_3 水溶液 2000ml 和 NaCl 150g 混合液中, 析出沉淀过滤收集, 然后将其溶于 200ml 丙酮和 500ml 乙酸乙酯混合溶剂中, 分出有机层用 NaCl 水溶液洗涤, 蒸除溶剂, 得到固体沉淀过滤收集, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 再用乙醚洗涤, 真空干燥, 得 **001-9** 16.9g, mp 133~136℃, 收率 37.7%。分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$, $M_w = 547$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3200, 1780, 1720, 1670, 1610。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.75 (2H, m), 5.2~6.1 (4H, m), 6.67 (1H, s), 6.75 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.20 (2H, m), 7.34 (10H, m), 9.50 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$)。

9. (6R,7R)-7-[[[2Z)-(2-氨基-4-噻唑基)(羟基亚氨基)乙酰基]氨基]-3-乙基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环 [4.2.0]-辛-2-烯-2-羧酸钠盐 (头孢地尼钠)

(001) 的合成

在反应瓶中加入苯甲醚 60ml 和 2,2,2-三氟乙酸 (TFA) 60ml (88.8g, 0.771mol), 搅拌降温至 5~7℃, 分次加入上步制备的化合物 **001-9** 68.5g (0.125mol, 按 100% 纯度计)。加毕, 将混合物于 5℃ 搅拌反应 1h。反应毕, 将反应混合物滴加至盛有二异丙醚 1500ml 的反应瓶中, 析出沉淀, 过滤收集。将其溶于 100ml THF 和 100ml 乙酸乙酯中, 用 NaHCO₃ 水溶液提取, 所得的水层用 10% 盐酸调至 pH 5.0, 用乙酸乙酯洗涤, 然后用活性氧化铝柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 3% 乙酸钠水溶液], 收集含目的化合物的洗脱流出液。用 10% 盐酸调至 pH 6.0, 再过活性炭柱纯化, 用 20% 丙酮水溶液洗脱, 收集洗脱流出液, 减压浓缩, 然后冷冻干燥, 得 **001** 14.4g, 收率 27.6%, mp 220℃ (分解)。

IR(Nujol)(cm⁻¹): 3200, 1760, 1660, 1600。

¹H-NMR(D₂O) δ: 3.67 (2H,s), 5.2~5.7 (3H,m), 5.83 (1H,d, J = 5Hz), 6.80 (1H,m), 7.00 (1H,s)。

【参考文献】

- [1] Merck Index. 13th: 1933.
- [2] Mine Y, et al. J Antibiot, 1988, 41: 1873, 1888.
- [3] Sakamoto H, et al. J Antibiot, 1988, 41: 1896.
- [4] Chemotherapy (Tokyo), 1989, 37 (Suppl 2): 1-1111.
- [5] 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: 31.
- [6] 四川美康医药软件研究开发有限公司编著. 药物临床信息参考. 成都: 四川出版集团四川科学技术出版社, 2006: 92-93.
- [7] Prous JR, et al. Drugs Future, 1988, 13: 224.
- [8] Inamoto Y, et al. J Antibiot, 1988, 41: 828-830.
- [9] US, 4559334. 1985.
- [10] BE, 897864. 1984.
- [11] Fukushima N, et al. J Antibiot, 1990, 43: 1783.
- [12] Yamanaka H, et al. J Antibiot, 1985, 38: 1738.
- [13] DE, 2103014. 1971.
- [14] Fechtig B, et al. Helv Chim Acta, 1968, 51: 1108.
- [15] Ochiai M, et al. Chem Pharm Bull, 1977, 25: 3115.
- [16] Reiner R, et al. J Antibiotics, 1980, 33: 783.
- [17] 苏为科, 何潮洪编著. 医药中间体制备方法. 第一册. 北京: 化学工业出版社, 2001: 683-690.
- [18] 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: 606-609.
- [19] 周学良主编. 精细化工产品手册一药物. 北京: 化学工业出版社, 2006: 37-38.
- [20] Yamanak H, et al. J Antibiot, 1985, 38: 1068-1076.
- [21] Yamanak H, et al. J Antibiot, 1986, 39: 101-110.

[22] Kawabata K, et al. J Antibiot, 1986, 39: 404-414.

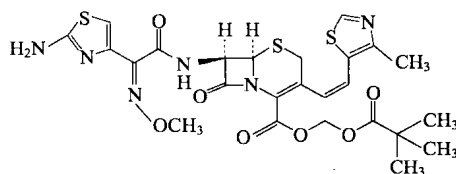
[23] Ochiai M, et al. J Antibiot, 1981, 34: 160-170.

[24] 日本公开特许 83-135894.

002 头孢妥仑酯 (Cefditoren Pivoxil)

【别名】 头孢妥仑匹酯, 头孢托仑酯, ME-1207, Meiact, 美爱克, 头孢地托, ME-1206(游离酸)。

【化学名】 (6R, 7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-thiazolyl) (methoxyimino) acetyl] amino]-3-[(1Z)-2-(4-methyl-5-thiazolyl) ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid pivaloyloxymethyl ester。



头孢妥仑 CAS [104145-95-1]

C₁₉H₁₈N₆O₅S₃ (506.58)

头孢妥仑酯 CAS [117467-28-4]

C₂₅H₂₈N₆O₇S₃ (620.72)

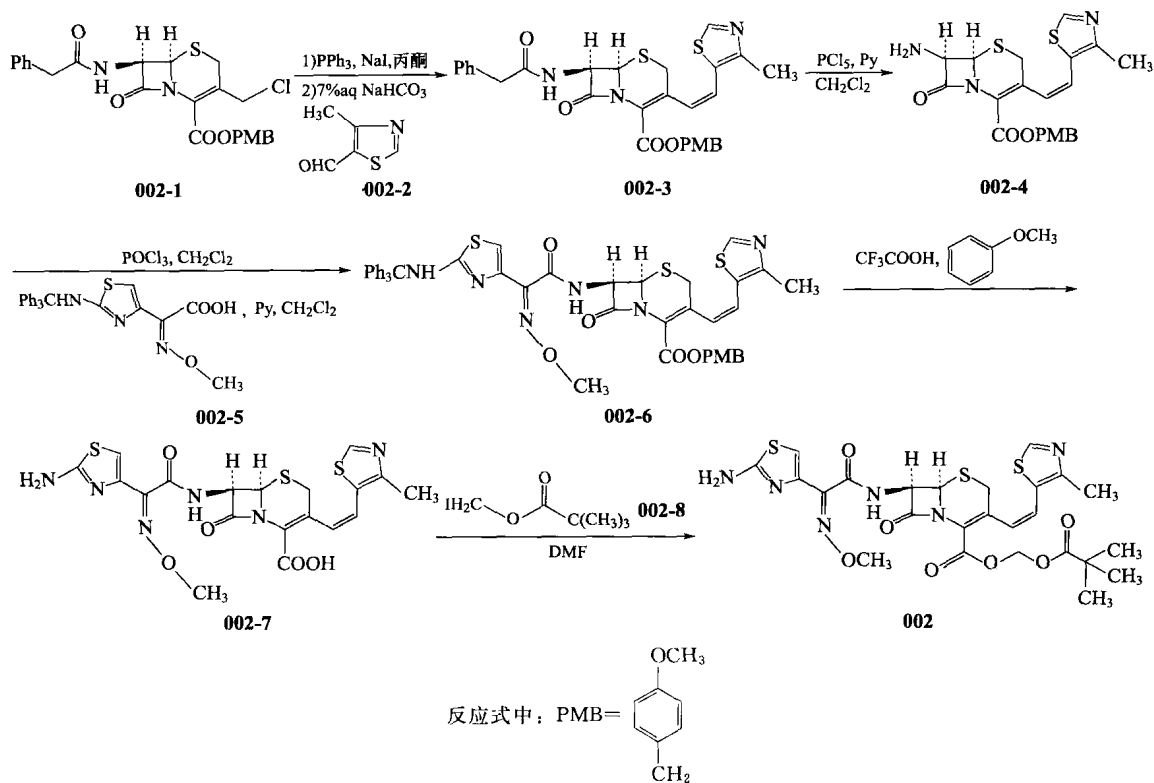
【研发厂商】 日本明治制果制药公司 (Meiji Seika)。

【首次上市时间和国家】 1994年, 日本。

【性状】 淡黄色粉末, mp 127~129℃, [α]_D²⁰ -48.5°(c=0.5, 甲醇)。

【用途】 本品为第三代新型口服头孢菌素, 作用机制为抑制细菌细胞壁的合成, 与各种细菌青霉素结合蛋白 (PBP) 的亲性和性高。本品吸收时在肠管壁代谢成头孢妥仑而发挥抗菌作用。在试管内, 头孢妥仑对 G⁺ 及 G⁻ 具有广泛的抗菌谱, 尤其对葡萄球菌属, 包括肺炎链球菌在内的链球菌属等 G⁺ 及大肠杆菌、卡他布兰汉球菌、克雷伯杆菌属、变形杆菌、流感嗜血杆菌等 G⁻, 以及消化链球菌属、痤疮丙酸杆菌、拟杆菌属等厌氧菌显示很强的抗菌力。头孢妥仑对各种细菌产生的 β-内酰胺酶稳定, 对 β-内酰胺酶产生株也显示很强的抗菌力。临床上本品适用于敏感菌引起的多种感染如毛囊炎、疖、痈、传染性脓疱疮、丹毒、蜂窝组织炎、淋巴管 (结) 炎、化脓性甲沟炎、乳腺炎、肛门周围脓肿、外伤及手术创面等的浅在继发性感染, 咽喉炎、急慢性支气管炎、慢性呼吸系统疾病继发感染、肺炎、肾盂肾炎、胆囊炎、子宫附件炎、中耳炎、副鼻窦炎、眼睑炎、麦粒肿、眼睑脓肿、泪囊炎、睑板腺炎、牙周炎等的治疗。

【合成路线】 按参考文献 [10] 的方法路线进行制备与合成。合成反应式如下。



1. 7-苯基乙酰氨基-3-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基-3-头孢-4-羧酸对甲氧基苄酯 (002-3) 的制备

在反应瓶中加入 7-苯基乙酰氨基-3-氯甲基-3-头孢-4-羧酸对甲氧基苄酯 (002-1) 10g (0.0206mol) 和丙酮 200ml, 搅拌溶解, 搅拌下再加入三苯基磷 5.65g (0.0215mol) 和 NaI 3.2g (0.0213mol), 将混合物在室温搅拌反应 2h。真空浓缩蒸除溶剂, 得到的剩余物加二氯甲烷 100ml 溶解备用。

在另一反应瓶中加入 5-甲酰基-4-甲基噻唑 (002-2) 26.07g (0.2053mol) 和 7% NaHCO₃ 水溶液 100ml, 搅拌下加入上述制备的浓缩剩余物 (化合物 002-1 的三苯基磷碘化物) 的二氯甲烷溶液, 加毕, 将混合物在室温下搅拌反应 17h。静置分层后, 取有机层用 10% 的亚硫酸氢钠水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液真空浓缩蒸除溶剂, 剩余物用加甲醇 200ml 研磨, 经过滤等后处理, 得题录化合物 002-3 E 异构体 1.20g。滤液经减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 苯/乙酸乙酯 (5:1)], 经处理得 002-3 (Z 异构体) 7.8g, 收率 67.6%, 产物为淡黄色粉末, mp 78~82℃ (分解)。

IR (Nujol) (cm⁻¹): 3200~3350, 1790, 1730, 1670, 1620。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s, CH₃), 3.15,

3.45 (2H, ABq, J = 16Hz, H-2), 3.62 (2H, s, CH₂), 3.77 (3H, s, OCH₃), 5.00 (1H, d, J = 5Hz, H-6), 5.08 (2H, s, CH₂), 5.82 (1H, dd, J = 5.8Hz, H-7), 6.15 (1H, d, J = 8Hz, CONH), 6.40 (2H, d, J = 14Hz, arom), 6.80 (1H, d, J = 11Hz, CH=), 7.1~7.3 (8H, m, CH=, arom), 8.52 (H, s, thiazole H-2)。

FD-MS *m/z*: 561 (M⁺)。

2. 7-氨基-3-(Z)-(4-甲基噻唑-5-基)-3-头孢-4-羧酸对甲氧基苄酯 (002-4) 的制备

在反应瓶中加入吡啶 1.04ml、五氯化磷 (PCl₅) 800mg (0.0038mol) 和二氯甲烷 20ml, 搅拌溶解, 再在搅拌下和冷却至 -30℃ 下加入上步制备的化合物 002-3 720mg (0.0013mol) 溶于二氯甲烷 3ml 的溶液, 加毕, 将混合物于 0~5℃ 下搅拌反应 2h。反应毕, 将反应混合物倾倒入 -20℃ 的甲醇 20ml 中, 再在 0~5℃ 搅拌 1h。在冰浴冷却下加入二氯甲烷 40ml 和盐水 20ml, 并用 7% NaHCO₃ 水溶液调至 pH 1.5~2.0, 充分搅拌后静置分层 (在 0~5℃ 下搅拌 1h 即可), 分取有机层, 用盐水洗涤, 再用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 苯/乙酸乙酯 (3:1)], 经后处理, 得到的产物用乙酸乙酯重结晶得淡黄色晶体 002-4 443mg, 收率 76.9%, mp 141~142℃ (乙酸乙酯/二氯甲烷)。分子

式: $C_{21}H_{21}N_3O_4S_2$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 1780, 1730, 1650, 1635, 1615。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s, CH_3), 3.20, 3.42 (2H, ABq, $J = 16Hz$, H-2), 3.76 (3H, s, OCH_3), 4.75 (1H, d, $J = 5Hz$, H-6), 5.00 (1H, d, $J = 5Hz$, H-7), 5.08 (2H, s, CH_2), 6.25 (1H, d, $J = 11Hz$, $CH =$), 6.52 (1H, d, $J = 11Hz$, $CH =$), 6.76 (2H, d, $J = 8Hz$, arom), 7.18 (2H, d, $J = 8Hz$, arom), 8.52 (1H, s, thiazole H-2)。

FD-MS m/z : 443(M^+)。

3. 7-[(Z)-2-(2-三苯基氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-(Z)-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基-3-头孢-4-羧酸对甲氧基苄酯 (**002-6**) 的制备

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **002-4** 443mg (0.001mol) 和 (Z)-2-(三苯基氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酸 (**002-5**) 457mg (0.001mol)、二氯甲烷 30ml 和吡啶 0.32ml, 搅拌溶解, 冷却至 $-20^\circ C$ (用冰盐浴冷却), 往该溶液中滴加三氯氧磷 ($POCl_3$) 214mg (0.0014mol) 溶于二氯甲烷 3ml 的溶液, 滴毕, 控制内温于 $-20 \sim -10^\circ C$ 下搅拌反应 2h。反应毕, 将反应混合物倾入 10ml 水中, 充分搅拌后, 静置分层, 分取有机层, 用水洗涤, 用盐水洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 苯/乙酸乙酯 (5:1)], 经后处理, 得淡黄色粉末 **002-6** 632mg, 收率 72.8%, mp $134 \sim 136^\circ C$ (分解)。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3350, 1790, 1730, 1680, 1630, 1620。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s, CH_3), 3.30, 3.48 (2H, ABq, $J = 18Hz$, H-2), 3.78 (3H, s, OCH_3), 4.06 (3H, s, OCH_3), 5.08 $\sim$ 5.15 (3H, m, H-6, CH_2), 5.95 (1H, dd, $J = 5, 8.8Hz$, H-7), 6.30 (1H, d, $J = 11.7Hz$, $CH =$), 6.58 (1H, d, $J = 11.7Hz$, $CH =$), 6.70 (1H, s, thiazole H-5), 6.82 (2H, d, $J = 8Hz$, arom), 6.90 (1H, d, $J = 8.8Hz$, CONH), 7.03 (1H, br s, NH), 7.12 $\sim$ 7.32 (17H, m, arom), 8.58 (1H, s, thiazole H-2)。

FD-MS m/z : 869($M+H$) $^+$ 。

4. 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-(Z)-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基-3-头孢-4-羧酸 (**002-7**) (头孢妥仑) 的合成

在反应瓶中加入上步制备的化合物 **002-6** 200mg (0.23mmol) 和甲氧基苯 0.5ml, 搅拌冷却至 $0^\circ C$, 再加入三氟乙酸 (CF_3COOH) 2ml (25.96mmol), 仍保持在 $0^\circ C$ 下搅拌反应 1h。加入异丙醚稀释, 产生的沉淀在异丙醚 100ml 中研磨, 产生的粉末用水 1ml 和乙酸乙酯 3ml 混合溶剂溶解, 混合物用 $NaHCO_3$ 调至 pH 7.2, 充分搅拌后静置分层, 水层用离子交换树脂 Diaion HP-20 柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 水/丙

酮 (4:1)], 收集含目的产物的洗脱流出液, 冷冻干燥, 得 **002-7** 的钠盐 95mg, 收率 78.5%, 产物为淡黄色结晶, 将其用水重结晶, mp $190 \sim 200^\circ C$ (分解)。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3450, 1775, 1680, 1620, 1590。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.30 (3H, s, CH_3), 3.00, 3.28 (2H, ABq, $J = 18Hz$, H-2), 3.82 (3H, s, OCH_3), 5.10 (1H, d, $J = 5Hz$, H-6), 5.62 (1H, dd, $J = 5, 8.8Hz$, H-7), 6.34 (1H, d, $J = 11Hz$, $CH =$), 6.71 (1H, s, thiazole H-5), 6.77 (1H, d, $J = 11Hz$, $CH =$), 7.22 (2H, br s, NH_2), 8.89 (1H, s, thiazole H-2), 9.54 (1H, d, $J = 8Hz$, CONH)。

SI-MS m/z : 529 ($M+H$) $^+$ 。分子式: $C_{19}H_{17}O_5N_3NaS_2$ 。

5. 7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-甲氧基亚氨基乙酰氨基]-3-(Z)-(4-甲基噻唑-5-基) 乙烯基-3-头孢-5-羧酸 (2,2-二甲基-1-氧丙氧基) 甲基酯 (头孢妥仑酯) (**002**) 的合成

在反应瓶中加入上步合成的头孢妥仑钠 (**002-7**) 30mg (0.057mmol)、DMF 3ml, 搅拌溶解后降温至 $-20^\circ C$, 搅拌下加入特戊酸碘甲酯 (**002-8**) (iodomethyl pivalate) 95mg (0.393mmol) 溶于 DMF 1ml 的溶液, 加毕, 保持在 $-20^\circ C$ 下搅拌反应 1h。反应毕, 将反应液倾倒入冷水 20ml 中, 用乙酸乙酯 20ml 提取。有机层依次用水 10ml、盐水 10ml 洗涤, 无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物用硅胶柱色谱分离纯化 [洗脱剂: 乙酸乙酯], 经后处理, 得淡黄色粉末 **002** 25mg, 收率 78.8%, mp $127 \sim 129^\circ C$ 。

IR (Nujol) (cm^{-1}): 3450, 1790, 1760, 1680, 1620。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15 [9H, s, $C(CH_3)_3$], 2.44 (3H, s, CH_3), 3.30, 3.53 (2H, ABq, $J = 18.7Hz$, H-2), 4.03 (3H, s, OCH_3), 5.21 (1H, d, $J = 5Hz$, H-6), 5.52 (2H, br s, NH_2), 5.79, 5.85 (2H, ABq, $J = 5.5Hz$, CH_2), 6.11 (1H, dd, $J = 5.8Hz$, H-7), 6.37 (1H, d, $J = 11.7Hz$, $CH =$), 6.67 (1H, d, $J = 11.7Hz$, $CH =$), 6.80 (1H, s, thiazole H-5), 7.93 (1H, d, $J = 8Hz$, CONH), 8.58 (1H, s, thiazole H-2)。

SI-MS m/z : 621($M+H$) $^+$ 。

【参考文献】

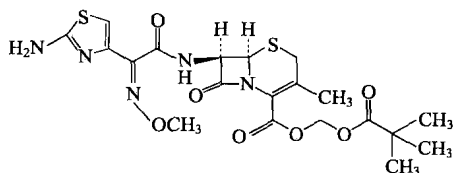
- [1] Merck Index. 14th: 1921.
- [2] 罗明生等主编. 现代临床药物大典. 成都: 四川科学技术出版社, 2001: 31.
- [3] 张志清等主编. 21 世纪新药临床应用手册. 北京: 化学工业出版社, 2006: 9-10.
- [4] Tamura A, et al. Antimicrob Agents Chemother, 1988, 32: 1421.
- [5] Felmingham D, et al. Drugs Exp Clin Res, 1994, 20: 127.

- [6] Iwai N, et al. Jpn J Antibiot, 1994, 47: 181. (CA, 1994, 120: 260636e.)
 [7] EP, 175610. 1986.
 [8] US, 4839350. 1989.
 [9] Sakagami K, et al. J Antibiot, 1990, 43: 1047.
 [10] Sakagami K, et al. Chem Pharm Bull, 1991, 39: 2433-2436.
 [11] White RL, et al. J Am Chem Soc, 1982, 104: 4934.
 [12] CN, 1763046. 2006.

003 头孢他美酯 (Cefetamet Pivoxil)

【别名】 头孢美特酯, Deacetoxycefotaxime(游离酸), LY-097964(游离酸), Ro-15-8074(游离酸), Cefyl, Globocef, Ro-15-8075, 头孢他美新戊酰氧甲酯。

【化学名】 (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid pivaloyloxymethylester; (6*R*,7*R*)-7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylic acid pivaloyloxymethyl ester.



游离酸 CAS [65052-63-3]
 $C_{14}H_{15}N_5O_7S_2$ (397.43)
 CAS [65243-33-6]
 $C_{20}H_{25}N_5O_7S_2$ (511.58)

【研发厂商】 日本 Takeda Chemical Industries Co Limited(武田药品工业公司); 法国 Roussel-UCLAF (罗塞尔·尤克拉夫公司)。

【首次上市时间和国家】 1992年, 墨西哥; 1993年, 日本。

【性状】 白色至淡黄白色结晶性粉末, 无臭或微有特异臭, 味苦。极易溶于甲醇或DMF, 易溶于乙醇, 几乎不溶于乙醚或水。

【用途】 本品为口服第三代广谱头孢菌素抗生素。口服后经肠壁酯酶脱酯而释放出具有抗菌活性的游离酸(头孢他美)。头孢他美通过与细菌中青霉素结合蛋白PBP₃、PBP₁及PBP₁BS结合, 阻止细菌细胞壁的合成而表现出杀菌作用。本品对多数G⁺及G⁻菌都有抗菌作用, 对细菌产生的β-内酰胺酶稳定。本品对大肠杆菌、链球菌属(粪链球菌除外)、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、克雷伯菌属、沙门菌属、志贺菌属、淋病奈瑟球菌等都有很强的抗菌活性。尤其对头孢菌素敏感性低的沙雷菌属、吲哚阳性变形杆菌、肠杆菌属及柠檬酸菌属的抗菌活性明显。但本品对假单胞杆菌、支原体、衣原体、肠球菌等耐药性微生物无效。临床上本品用于治疗敏感菌所致的下列感染: ①耳、鼻、喉感染, 如中耳炎、鼻窦炎、咽炎、扁桃体炎等; ②下呼吸道感染, 如慢性支气管炎急性发作、急性气管炎、急性支气管炎等; ③泌尿系统感染, 如非复杂性尿路感染、复杂性尿路感染(包括肾盂肾炎)、男性急性淋球菌性尿道炎等。本品口服吸收良好, 毒副作用一般轻微。

【合成路线】 推荐文献[11]的合成路线和方法。

