

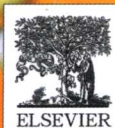


·中文版·

Synthesis of Essential Drugs

基本药物合成方法

〔美〕鲁宾·瓦丹恩 维克托·赫鲁比 著
徐正 等译



原版引进



科学出版社
www.sciencep.com

Synthesis of Essential Drugs

基 本 药 物 合 成 方 法

[美] 鲁宾·瓦丹恩, 维克托·赫鲁比 著

徐 正 等译

科 学 出 版 社

北 京

图字: 01-2007-3347 号

This is a translated version of

Synthesis of Essential Drugs

Ruben Vardanyan, Victor Hruby

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

ISBN 13: 978-0-444-52166-8

ISBN 10: 0-444-52166-6

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

基本药物合成方法 / (美) 瓦丹恩 (Vardanyan, R.) 等著; 徐正等译. —北京: 科学出版社, 2007

书名原文: Synthesis of Essential Drugs

ISBN 978-7-03-019500-5

I. 基… II. ①瓦…②徐… III. 药物化合—有机合成 IV. TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 116630 号

责任编辑: 邹 凯 霍志国 王 英 / 责任校对: 包志虹

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 8 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2007 年 8 月第一次印刷 印张: 33

印数: 1—2 500 字数: 783 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

序 言

这一本书，如同其他很多书籍一样，表达了作者期待已久的愿望，即把我们在药物合成领域工作中积累了 30 余年的资料编辑成书。写这本书耗费了我们 7 年的时间。我们认为，本书的出版可以填补这一领域中明显的文献空缺。

最终出版的本书与计划写作时并不一样。原试图按药物的作用描述其合成。对少数药物，原也试图描述其潜在的活性物质主体的合成。这些物质是化学家、生物学家、药理学家、毒理学家以及其他专家的合作的成果。新的药物有时因新的试剂、新的可得到的物质而产生。我们曾试图简要地触及少数几个药物发现的历史，我们乐意和读者分享在研究这些药物时发生的不寻常的事件，并分享药物取名的背后极其珍贵的历史资料，以及在经过临床试验后，这些药物如何改写了疾病治疗方法的有趣的历史。但是，我们及时地意识到，这将超过一本书可能的篇幅限制，且难以按期完成。

于是，没有别的替代办法，我们决定按出版社的要求和现实来选择，基本上按照药理课程的传统方式，呈现各类药物的合成方法。这也是我们的一个目标——使化学视角与未来的医生和药师学习的药理学课程协调起来。

本书每一章以被人们接受的药物的定义为开始，写出其活性的作用方式，每一类药物的简要描述、上市药物的分类，以及描述特定药物的合成方法，并与药物的用途相联系。在药物市场上成千的药物中，主要使用的药物，即基本药物。它们以通用名（INN）的命名方式，列在世界卫生组织（WHO）推荐的“基本药物目录”（Essential List of Drugs）之中。

本书包括了 700 余个药物，两倍于“目录”中的数目，还附上了其合成方法的文献（约 2350 篇），及普遍使用的药物别名。不过，为避免误解，药物正名仅采用药物的通用名。

抗生素是本书中最大的一章。抗生素依名称不是合成药物，但因为该章的内容集中在半合成抗生素衍生物的合成部分，我们认为必须把它写在本书里。

经过前述的减缩，本教科书被小心地改进成目前的形式。即采用很小的词汇量，有限的传统术语，来描述药物的合成。事实上，用过于复杂的语言来介绍这些直接的合成路线，既不必要，事实上也不太可能。

无论如何，我们真诚地希望，用了 7 年的时间写成的本书所提供的信息，会使那些在或即将在这迷人的生物活性化合物和药物合成领域中工作的人士产生兴趣。

R. S. Vardanyan

V. J. Hruby

目 录

序 言

1 全身麻醉药	1
1.1 吸入麻醉药	1
1.2 非吸入麻醉药	3
2 局部麻醉药	8
2.1 氨基酯类局部麻醉药	10
2.2 氨基酰胺类局部麻醉药	12
2.3 表面麻醉药	14
3 镇痛药	16
3.1 阿片类镇痛药	16
3.1.1 阿片受体激动剂	18
3.1.2 混合性阿片受体激动-拮抗剂	28
3.1.3 阿片受体拮抗剂	31
3.2 非甾体抗炎药和解热镇痛药	32
3.2.1 水杨酸衍生物	33
3.2.2 吡唑酮类	34
3.2.3 对氨基酚衍生物	35
3.2.4 邻氨基苯甲酸衍生物	36
3.2.5 芳基丙酸衍生物	37
3.2.6 乙酸衍生物	39
3.2.7 吲哚乙酸类	40
3.2.8 苯并噻嗪类	43
4 催眠药物（镇静催眠药）	48
4.1 巴比妥类	48
4.1.1 长效巴比妥	49
4.1.2 中效巴比妥	51
4.1.3 短效巴比妥	52
4.1.4 超短效巴比妥	52
4.2 苯二氮䓬类	52

4.3 其他镇静催眠药	55
5 抗焦虑药（安定药）	59
5.1 苯二氮䓬类	59
5.2 非苯二氮䓬类结构的抗焦虑药	67
6 抗精神病药（精神抑制药）	71
6.1 吩噻嗪衍生物	72
6.2 噻吨衍生物	75
6.3 丁酰苯衍生物	77
6.4 二氢吲哚酮衍生物	79
6.5 二苯并噁草和二苯二氮䓬衍生物	80
6.6 二苯丁基哌啶衍生物	81
6.7 其他抗精神病药	84
6.8 锂衍生物	84
7 抗抑郁药	87
7.1 三环类抗抑郁药	87
7.1.1 典型的叔胺类三环抗抑郁药	88
7.1.2 典型的仲胺类三环抗抑郁药	90
7.2 单胺氧化酶抑制剂	93
7.3 第二代抗抑郁药（非典型的抗抑郁药）	94
7.4 苯丙胺和其他中枢兴奋药	96
8 中枢神经系统兴奋药	99
8.1 精神性运动兴奋剂	99
8.1.1 甲基黄嘌呤	99
8.1.2 苯丙胺、哌甲酯和匹莫林	100
8.2 呼吸兴奋剂或回苏剂	102
8.3 食欲抑制剂或厌食药	103
9 抗癫痫药物	106
9.1 乙内酰脲类衍生物	106
9.2 巴比妥类	108
9.3 琥珀酰亚胺类	108
9.4 丙戊酸	109
9.5 卡马西平	110

9.6 苯二氮䓬类	110
9.7 乙酰唑胺	111
9.8 噻唑烷类	111
10 抗帕金森病药物	113
10.1 影响大脑多巴胺系统的药物	113
10.2 抗胆碱能药物（中枢胆碱受体拮抗剂）	115
11 肾上腺素能（拟交感神经）药物	119
11.1 直接作用的激动剂	121
11.1.1 作用于 α 和 β 受体的药物	121
11.1.2 主要作用于 β 受体的药物	123
11.1.3 主要作用于 α 受体的药物	127
11.1.4 抗水肿的拟交感神经药	127
11.2 非直接作用的激动剂	129
11.3 混合作用的激动剂	129
12 肾上腺素受体拮抗剂药物	134
12.1 β 肾上腺素受体抑制剂	135
12.2 α 肾上腺素受体抑制剂	139
12.2.1 长时间作用的非竞争性拮抗剂	140
12.2.2 非选择性可逆的竞争性拮抗剂	141
12.2.3 可逆的竞争性 α_1 受体拮抗剂	141
12.2.4 麦角生物碱类	142
12.2.5 选择性的 α_2 受体拮抗剂	143
12.3 肾上腺素能神经拮抗剂	144
13 拟胆碱药	149
13.1 直接作用的拟胆碱药	150
13.1.1 胆碱酯类	150
13.1.2 天然的毒蕈生物碱类	152
13.1.3 天然的烟碱生物碱类	153
13.2 间接作用的拟胆碱药	155
13.2.1 可逆的胆碱酯酶抑制剂	155
13.2.2 氨基甲酸酯类	155
13.2.3 季铵类	157
13.2.4 不可逆的胆碱酯酶抑制剂	158
13.2.5 其他有机磷胆碱酯酶抑制剂	159

14 抗胆碱药	162
14.1 抗 M 胆碱受体药物	162
14.1.1 生物碱类	162
14.1.2 季铵类抗胆碱药	164
14.1.3 季铵类的抗帕金森病药物	167
14.1.4 叔铵类解痉药	168
14.1.5 叔铵类扩瞳药	169
14.2 神经节阻断剂	170
15 肌肉松弛药	174
15.1 神经肌肉接头阻断剂	174
15.1.1 非去极化神经肌肉接头阻断剂	175
15.1.2 去极化神经肌肉阻断剂	177
15.2 直接作用的肌肉松弛药	178
15.3 中枢作用的肌肉松弛药	179
16 抗组胺药	183
16.1 抗组胺 H ₁ 受体药物	185
16.1.1 氨基醚类	185
16.1.2 乙二胺类	186
16.1.3 烷基胺类	187
16.1.4 哌嗪类	188
16.1.5 吩噻嗪类	189
16.1.6 哌啶类	190
16.2 H ₂ 受体拮抗剂	192
17 强心药物	197
17.1 强心苷类	197
17.2 其他正性肌力药物	200
18 抗心律失常药	203
18.1 第 I 类药物	203
18.1.1 IA 亚类	204
18.1.2 IB 亚类	205
18.1.3 IC 亚类	207
18.2 第 II 类药物	208
18.3 第 III 类药物	208
18.4 第 IV 类药物	210

19 抗心绞痛药物	212
19.1 硝酸酯与亚硝酸酯	212
19.2 β 受体拮抗剂	213
19.3 钙通道阻断剂	215
19.4 其他药物	218
20 降血脂药	221
20.1 胆酸螯合剂	222
20.2 抑制胆固醇合成的药物	223
20.3 其他药物	226
21 利尿药	228
21.1 渗透性利尿药	228
21.2 碳酸酐酶抑制剂	229
21.3 噻嗪类利尿药	230
21.4 髓袢利尿药	236
21.5 保钾利尿药	237
22 抗高血压药物	243
22.1 利尿药	244
22.1.1 噻嗪类利尿药	244
22.1.2 与噻嗪结构有关的利尿药	244
22.1.3 保钾利尿药	245
22.2 β 受体拮抗剂	245
22.3 中枢作用的肾上腺素受体药物 (交感神经阻滞药)	246
22.4 外周交感神经作用药物 (α 肾上腺素拮抗剂)	248
22.4.1 竞争性可逆的选择性 α_1 受体拮抗剂	248
22.4.2 肾上腺素能神经阻断剂	248
22.5 钙通道阻滞剂	249
22.6 影响肌肉的降血压药物	250
22.7 血管紧张素转化酶抑制剂	251
22.8 钙通道激活剂	253
23 呼吸系统疾病用药	256
23.1 抗水肿药和血管收缩药	256
23.2 镇咳药和祛痰药	256
23.2.1 麻醉镇咳药	257
23.2.2 非麻醉镇咳药	257

23.2.3 祛痰药	258
23.3 支气管扩张药	258
23.3.1 甲基黄嘌呤	258
23.3.2 抗胆碱药	260
23.3.3 过敏介质释放抑制剂	260
23.3.4 糖皮质激素	261
23.3.5 拟肾上腺素药物 (β_2 受体激动剂、拟交感神经药)	261
24 抗凝血药、抗血小板聚集药、溶纤维蛋白药和止血药	265
24.1 抗凝血药	265
24.1.1 直接作用的抗凝血剂或注射用抗凝血剂	265
24.1.2 直接作用的抗凝血剂或肠吸收的抗凝血剂	266
24.2 抗血小板聚集药	269
24.3 溶纤维蛋白药 (溶血栓药)	271
24.4 止血药 (促凝血药)	272
24.4.1 全身止血药	272
24.4.2 局部促凝血药	273
25 甲状腺激素和抗甲状腺激素药物	277
25.1 甲状腺机能减退治疗药	277
25.2 甲状腺机能亢进治疗药	279
26 胰岛素及合成降血糖药	282
26.1 胰岛素	282
26.2 合成降血糖药物	283
27 肾上腺皮质激素	287
27.1 糖皮质激素	288
27.2 盐皮质激素	296
28 女性激素	300
28.1 雌激素	300
28.2 抗雌激素	305
28.3 孕激素	307
29 男性激素和蛋白同化激素	313
29.1 雄激素	313
29.2 抗雄激素	315

29.3 蛋白同化激素	316
30 抗肿瘤药	319
30.1 抗代谢药物	319
30.1.1 叶酸拮抗剂	320
30.1.2 嘌呤衍生物	321
30.1.3 嘧啶衍生物	322
30.2 烷化剂	324
30.2.1 氮芥衍生物	325
30.2.2 乙撑亚胺衍生物	327
30.2.3 烷基磺酸酯类	327
30.2.4 亚硝基脲类	328
30.3 抗生素类	330
30.3.1 放线菌素 D	330
30.3.2 博来霉素	330
30.3.3 蒽环类抗生素	331
30.4 植物来源药物	332
30.5 激素类药物	335
30.5.1 雄激素	335
30.5.2 雌激素	336
30.5.3 孕激素	336
30.5.4 肾上腺皮质激素	336
30.5.5 非甾类激素药物	337
30.6 其他抗肿瘤药	338
31 免疫调节药物	346
31.1 免疫刺激剂	346
31.2 免疫抑制剂	348
31.2.1 糖皮质激素	348
31.2.2 细胞毒素药物	348
32 抗生素	351
32.1 β -内酰胺类抗生素	352
32.1.1 青霉素类	355
32.1.2 头孢菌素类	364
32.1.3 青霉烯及碳青霉烯类	383
32.1.4 单环 β -内酰胺类	385
32.2 大环内酯类抗生素	387

32.3	四环素类	390
32.4	氨基糖甙类	393
32.5	林可霉素类	399
32.6	氯霉素	400
32.7	其他抗生素	402
33	抗微生物药物	416
33.1	磺胺类药物及甲氧苄啶	416
33.2	喹诺酮类	427
33.3	硝基呋喃类	433
34	抗分支杆菌药物	438
34.1	抗结核病药物	438
34.1.1	第一类药物	438
34.1.2	第二类药物	441
34.2	麻风病治疗药物	443
35	抗真菌药	447
35.1	多烯类抗真菌药	448
35.2	咪唑（三唑）类	449
35.3	烯丙胺类	454
35.4	其他	454
36	抗病毒药	459
37	治疗原动物感染的药物	467
37.1	抗疟药	467
37.1.1	作用于疟原虫感染的红细胞阶段的药物	468
37.1.2	作用于疟原虫感染的肝（红细胞外期）阶段的药物	475
37.1.3	抗肝和红细胞期的疟原虫感染的药物	476
37.2	治疗阿米巴病的药物	478
37.3	治疗利什曼病的药物	482
37.4	治疗锥虫病的药物	483
37.5	治疗其他原动物感染的药物	485
38	驱肠虫药	488
译后记		497
索引		499

全身麻醉药

在外科实践中，术语全身麻醉（General anesthesia, narcosis）现在是指在可控制水平上抑制神经系统，使机体可逆性地失去意识。这包括下列的成分：镇痛（失去疼痛）、遗忘（失记）、抑制神经反射，例如心搏徐缓、喉痉挛和失去肌肉的正常张力。

在现代的医学实践中，全身麻醉是一个包括预麻醉的评估、给出全身麻醉药、控制循环和呼吸系统、气道的管制和体液管理的复杂程序。

于是，全身麻醉药是消除疼痛、弱化反射和肌肉活动、并最后失去意识的药物。理想的麻醉药必须包括上面叙述的各种特点，同时还具有较宽的治疗指数及无明显的副反应。用于麻醉学的药物能阻断或抑制中枢神经系统介导的神经冲动，允许在完全无疼痛的条件下进行外科、产科手术以及诊断操作。全身麻醉药分为两类——吸入麻醉药（氟烷、恩氟烷、异氟烷、甲氧氟烷和一氧化氮）和非吸入麻醉药，用于静脉注射（巴比妥类、氯胺酮和依托咪酯）。

1.1 吸入麻醉药

吸入麻醉药的目标是在脑中得到足够浓度（分压）的药物去达到需要的麻醉程度。为达到这一点，麻醉药分子必须通过各种生物相经过肺进入脑部。因此，吸入麻醉药必须溶于血液和间质组织。

从复杂的甾体结构到惰性的单原子气体氙，由于其化学结构有很宽的变化范围，致使提出了多种麻醉作用的假说，而吸入麻醉药的作用机制尚未准确地被揭示。因为这些化合物不属于某一个化学结构类型，故结构与作用间的关系也不知道。吸入麻醉药是结构非特异性药物，而且无特定的拮抗剂。吸入麻醉药与细胞结构间的相互作用现只能用范德华力来描述。人们发展了好几个假说来解释吸入麻醉药的作用，但是没有一个假说能充分地描述吸入麻醉药产生的全部作用过程。

全身麻醉药的作用可解释成阻断离子通道，或使神经递质释放的机制发生了特定的变化。下面叙述其中的三种机制：

1. 水合假说 (*Hydrate hypothesis*)：麻醉药分子能和细胞结构中的水形成水合物，可以停止相应区域脑的功能。不过，水合物形成的能力和吸入麻醉药的活性间的关系尚未明白。

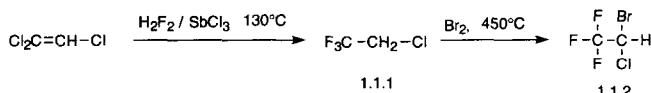
2. 离子通道假说 (*Ion channel hypothesis*)：通过作用于细胞膜，麻醉药阻断离子通道，减少 Na^+ 离子和增加 K^+ 离子进入细胞，该学说导致了麻醉学的发展。

3. 液体膜假说 (*Fluid membrane hypothesis*)：麻醉药稳定或固定了细胞膜，减少了膜的流动性，从而导致了离子通道作用的变化。

选择特定的麻醉药或联合使用麻醉药，需取决于医学处置的类型。长期以来，乙醚、氯仿、三氯乙烯、氯乙烷和环戊烷都曾广泛用于吸入麻醉。现在，下述麻醉药最常用于医

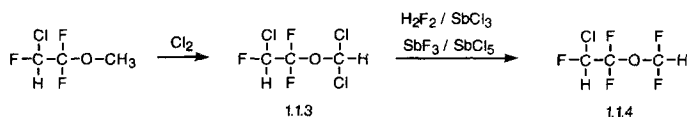
学：氟烷、恩氟烷、异氟烷、甲氧氟烷和一氧化氮。研究者正积极地研究将氙气作为麻醉药使用。

氟烷 (Halothane): 氟烷, 2-溴-2-氯-1, 1, 1-三氟乙烷 (1.1.2) 的制备是用氟化氢与三氯乙烯加成得到。在 130℃, 三氯化锑的存在可同时催化氯原子的取代, 得到的 2-氯-1, 1, 1-三氟乙烷 (1.1.1) 进一步在 450℃ 溴代得到氟烷 [1-3]。



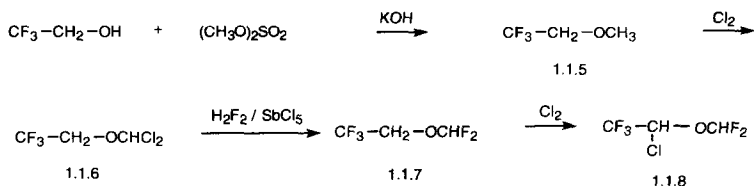
氟烷是现在广泛应用的吸入麻醉药, 起效非常迅速, 使病人愉快而且安全。唯一反馈的不良反应是具有肝脏毒性。该品可用于短时或长时间的手术, 最常用的别名是 fluothane。

恩氟烷 (Enflurane): 恩氟烷, 2-氯-1, 1, 2-三氟乙基二氟甲基乙醚 (1.1.4) 的合成, 是在光照下, 使 2-氯-1, 1, 2-三氟乙基甲基醚氯代, 得到 2-氯-1, 1, 2-三氟乙基二氯甲基醚 (1.1.3), 然后在三氯化锑存在下, 用氟化氢将二氯甲基的氯原子置换成氟原子, 也可用三氯化锑与五氟化锑作用 [4, 5]。



恩氟烷实际上具有氟烷的所有性质, 用于同样的环境, 它不易吸收, 有时用别名 ethrane。

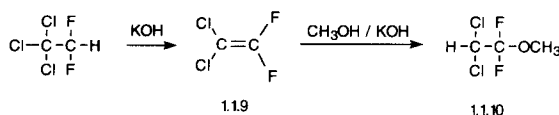
异氟烷 (Isoflurane): 异氟烷, 2-氯-2-(二氟甲氧基)-1, 1, 1-三氟乙烷 (1.1.8) 的合成从 2, 2, 2-三氟乙醇开始。2, 2, 2-三氟乙醇先用硫酸二甲酯甲基化, 得到甲基醚 (1.1.5), 接着用氯气氯代得到 2-(二氯甲氧基)-1, 1, 1-三氟乙烷 (1.1.6), 随后在五氯化锑的存在下用氟化氢作用, 氯原子全部被氟原子取代, 得到的醚 (1.1.7) 再用氯气氯代, 得到异氟烷 [6, 7]。



从作用机制上看异氟烷是恩氟烷的类似物, 不过异氟烷具有刺激性气味, 有时导致使用困难。Forane 是异氟烷的别名。

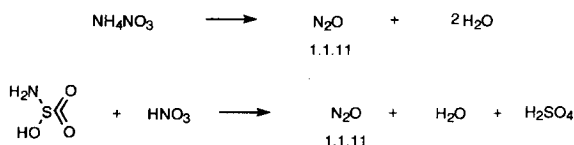
甲氧氟烷 (Methoxyflurane): 甲氧氟烷, 2, 2-二氯-1, 1-二氟乙基甲基乙醚 (1, 1,

10)，其合成从 1, 1-二氯-2, 2, 2-三氟乙烷开始，首先在氢氧化钾的催化下脱去氯化氢，得到 1, 1-二氯-2, 2-二氟乙烯 (1.1.9)，再在氢氧化钾的条件下用甲醇加成而得 [8]。



甲氧氟烷是极强的吸入麻醉药，具有优良的骨骼肌肉松弛作用，因其具有较高的溶解度，可能导致病人恢复知觉较慢，故在使用上受到限制。甲氧氟烷的另一个缺点是生物转化中可产生氟离子，而氟离子可导致肾功损害，于是该药被推荐在麻醉期不超过 2h 时使用。甲氧氟烷常用的别名是 penthrane。

氧化亚氮 (Nitrous Oxide): 氧化亚氮 (1.1.11) 可通过硝酸铵的热分解，或者用硝酸氧化氨基磺酸来得到 [9-11]。



氧化亚氮又称笑气，是一种弱麻醉剂。该药通常与镇静药、镇痛药和肌肉松弛药合用。因为本品无抑制呼吸的副反应，有时被称之为理想的麻醉药。然而，根据最新的研究报道，使用氧化亚氮超过 2h 会事与愿违，因为该品可导致蛋氨酸合成量的减少，导致维生素 B₁₂ 的水平严重下降，由此产生一系列的不良反应。

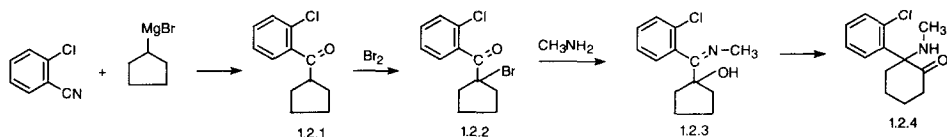
1.2 非吸入麻醉药

在现代麻醉术中，为使病人处于麻醉状况，在使用吸入麻醉药之前和手术过程中要使用多种药物。这些药物（少数特殊的例外）通常归类为非吸入麻醉药，同时它也属于其他类型的药物（镇痛药、镇静剂、精神抑制药和其他）。值得提出的是，在使用吸入麻醉药的手术过程中，控制和调节非吸入麻醉较为困难。然而，静脉麻醉药设备简单，并可多种方法联合使用，使得全身麻醉的选择在临床中极为有利。

在全身麻醉药中，氯胺酮和依托咪酯是用于短时间手术的专门的非吸入麻醉药物，属于完全不同的化学类型的大量药物，这些药物包括：短时效的巴比妥（硫喷妥、莫索比妥），阿片类镇痛药（吗啡、芬太尼），以及一些苯并氮草的镇静剂（地西泮、劳拉西泮和咪唑唑仑）。这些药物通常不在吸入麻醉药中列出，这是因为它们不具有麻醉药定义的全部四个特征。这些药物将在其他相关的章中介绍。

氯胺酮 (Ketamine): 氯胺酮，2- (2-氯苯基) -2- (2-甲氨基) 环己酮 (1.2.4)，合成从 2-氯苯基脒出发，与溴代环戊基镁作用，得到 1- (2-氯代苯甲酰基) 环戊烷 (1.2.1)。下一步用溴澳代得到相应的溴代酮 (1.2.2)，随后与甲胺水溶液作用生成甲氨衍生物 (1.2.3)。在该反应中同时发生叔溴原子的水解。进一步在十氢萘中加热产物，经扩环的重排反应生成氯胺酮。甲氨衍生物 (1.2.3) 成为最终产物的其他可能的机理也被提出，

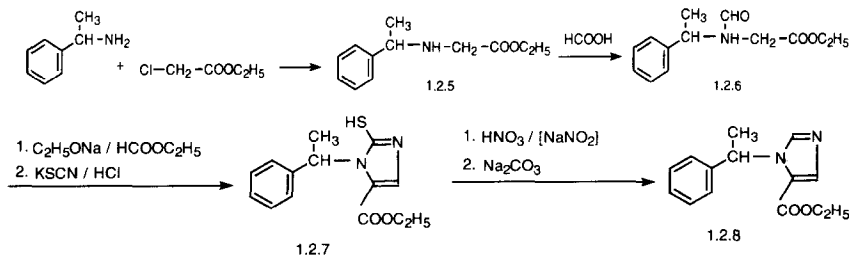
其中一个指出, 生成了环氧化物的中间体, 但这些机理没有一个被完全证明 [12, 13]。



氯胺酮是一个专门用于较短暂外科手术的非吸入麻醉药。该药产生一种分离麻醉 (dissociative) 症状, 产生失忆和镇痛, 同时保持病人正常的呼吸和肌肉张力增加。氯胺酮实际上无肌肉松弛的能力。

用于麻醉前的药物, 如吗啡、东莨菪碱、苯并氮䓬和丁酰苯类, 可降低氯胺酮的烦躁不安的作用。氯胺酮的别名有 ketanest、ketalar 等。

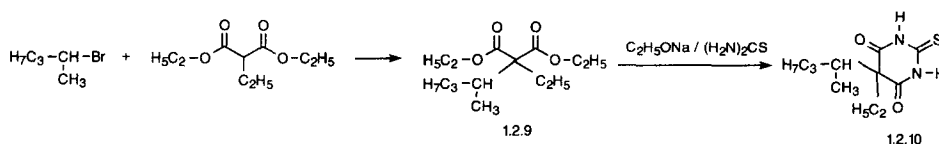
依托咪酯 (Etomidate): 依托咪酯, 1-(α -甲基苄基)-咪唑-5-甲酸乙酯 (1.2.8), 依下列的工艺制备。该路线是 α -氨基羰基化合物与硫氰酸盐作用得到咪唑的一个实例。 α -甲基苄胺与氯乙酰酯反应, 得到 *N*-乙氧羰基甲基-*N*-1-苯基乙胺 (1.2.5), 然后用甲酸进行甲酰化; 产物 *N*-乙氧羰基甲基-*N*-甲酰-*N*-1-苯基乙胺 (1.2.6) 进一步在乙醇钠的作用下, 用甲酸乙酯进行碳酰化反应; 产物 (不经分离) 在硫氰酸钾盐酸的溶液中, 硫氰酸离子与氨基反应, 发生酸水解除去了氮上的甲酰保护基团, 进一步反应得到新插入的醛基中间体; 用 Marckwald 的类型反应使环化, 得到 5-乙氧羰基-2-巯基-1-(1-苯基乙基) 咪唑 (1.2.7); 最后用硝酸和亚硝酸的混合物 (溶有亚硝酸钠的硝酸), 通过氧化反应除去巯基, 很明显通过生成不稳定的亚磺酸的步骤, 很容易除去二氧化硫, 得到需要的依托咪酯 [14, 15]。



依托咪酯与其他的麻醉药的结构不同, 它是咪唑的衍生物, 用于非吸入麻醉, 其作用时间取决于剂量, 本品不具镇痛药的特征但具有抗痉挛的作用。因其通过静脉注射后可迅速地失去知觉, 因此被归类为镇静催眠药。由于该药在 pH 值高于 3 时, 水中的溶解度很差, 在临床中用丙二醇作溶剂, 在注射中可导致疼痛; 此外, 还可能致术后的恶心和呕吐, 因此有时会限制该药物的使用。本品造成的意识消失和恢复的速度较巴比妥类小。本品的别名为 hypnomidate 等。

在外科手术中, 常使用的巴比妥类药物有两个: 硫喷妥和美索比妥。应注意的是, 巴比妥是催眠药, 在治疗剂量下仅有微弱的镇痛和肌肉松弛作用, 而这些作用是全身麻醉药所必备的性质。

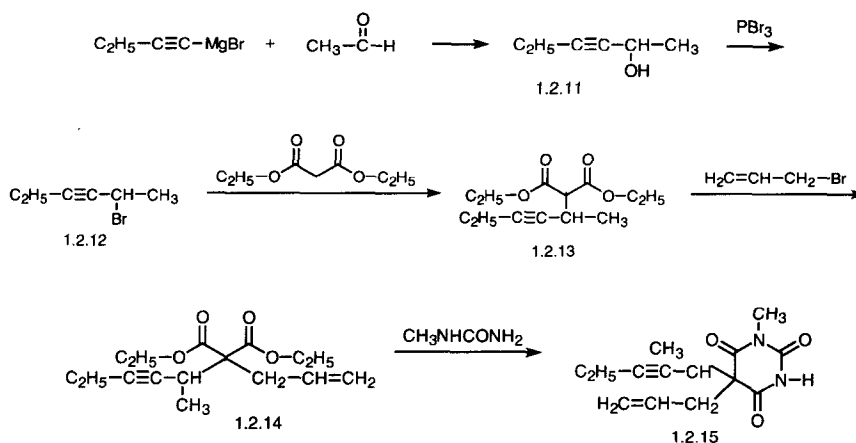
硫喷妥 (Thiopental): 硫喷妥, 5-乙基-5-(1-甲基丁基)-2-硫代巴比妥 (1.2.10) 的合成是用 2-溴代戊烷在醇钠催化下, 烷基化乙基丙二酸二乙酯开始, 产物 1-甲基丁基丙二酸二乙酯用醇钠作碱催化, 关环得到 [16, 17]。



硫喷妥是具极短作用的巴比妥类药物, 可使患者愉快并逐渐地进入麻醉状态。当使用普通的治疗剂量时, 在注入 15min 后即可恢复知觉。硫喷妥对心肌 (层) 和中枢神经系统具有剂量依赖性的抑制作用, 较少作用于血管的平滑肌。它通常用于简单手术的麻醉。

一般来说, 巴比妥类特别是硫喷妥, 用碱处理可溶于水。因此硫喷妥在市场上用硫喷妥钠的名称出现。在这种情况下, 盐的生成是由于硫原子处于烯硫醇的形式。硫喷妥最常用的别名是 pentothal、trapanal、farmotal、intraval 等。

美索比妥 (Methohexital): 美索比妥, 5-烯丙基-1-甲基-5-(1-甲基-2-戊炔基) 巴比妥酸 (1.2.15), 它的合成方法是通过丙二酸二乙酯衍生物和尿素衍生物环合, 这是制造巴比妥类药物的经典方法。烯丙基-(1-甲基-2-戊炔基) 丙二酸二乙酯 (1.2.14) 可采用二酸酯烷基化反应得到, 先用 2-溴-3-己炔烷化得到 (1-甲基-2-异戊炔基) 丙二酸酯 (1.2.13), 然后用烯丙溴烷基化。2-溴-3-己炔的合成, 用 1-丁炔与乙基溴化镁通过 Norment 反应得到, 随后与乙醛缩合, 再用三溴化磷溴代得到醇 (1.2.11), 得到的二烷基取代的丙二酸二乙酯 (1.2.14) 与 5-N-甲基尿素反应, 得到产物美索比妥 (1.2.15) [18]。



美索比妥也是一个具极短作用的巴比妥类药物, 可用于与硫喷妥相同的病例。它的作用时间比硫喷妥稍短, 而该差别在临床中并无显著意义。美索比妥的别名是 pentothal、intraval、farmotal、ravalon 等。

如前所述, 阿片类镇痛药特别是吗啡 (morphine)、芬太尼 (fentanyl)、阿芬太尼 (alfentanil) 和噻芬太尼 (sufentanil), 作为辅助用药广泛地用于麻醉实践。