

有机药物合成手册

14.5

G

C.3

有机药物合成手册

(补 编)

徐开堃 段士道 编写
程玲云 钱夏莉



上海医药工业研究院

一九八三年

编写说明

一、《有机药物合成手册》是一本用作检索化学合成药物工艺路线的工具书或参考书，收载化学合成药物共 747 种，已于 1979 年由内部发行。

本书是上述《手册》的补编，收载三年多来新增或《手册》遗缺的品种共 181 种。（另外 17 种系增补工艺路线，不计在内）

二、“补编”编写的具体项目与“手册”相同，分类亦和《手册》一致。按药物用途全书分十三章，每类为一章，其中再按作用不同分若干节。但是由于补编的品种类别不齐全，因此与“手册”中的“节”就不能全部吻合。

三、“补编”中亦有一药多用者，与《手册》一样，除收载于其主要类别中外，在其他类别的目录中也能查到，于药名左上方加 * 号为记。

四、某些药物较为重要，用途较广，近年来其工艺路线又有所发展，例如甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 和乙胺丁醇等，在《手册》中虽曾收载，补编内亦酌情收入，补充工艺路线，在目录中药名左上方加 ** 为记。文中列有 (参见《手册》××页) 字样，此处《手册》即指《有机药物合成手册》而言。

五、为便于检索，“补编”仍附有中文药名与外文药名索引。

六、《手册》中对若干品种的各条工艺路线的优缺点，曾经略予评价。但是此类评价不免带有主观成份，而且生产条件亦随时间、地区不同而变异。现根据有关方面建议，工艺路线由使用者自行选择，本书不作评价。

有机药物合成手册 (补编)

目 录

第一章 抗微生物感染药物

第一节 磺胺类药物、呋喃类药物.....1	氟胞嘧啶(5-Fc).....14
**甲氧苄氨嘧啶(TMP).....1	益康唑.....15
第二节 合成及半合成抗菌素.....2	霉可唑.....16
(一) 氯霉素类.....2	第五节 抗病毒药.....18
**甲砒霉素.....2	三氮唑核苷.....18
(二) 半合成青霉素类.....3	阿糖腺苷.....20
氧哌嗪青霉素.....3	第六节 消毒防腐药.....22
(三) 头孢菌素类.....5	卤三羟嗪.....22
头孢菌素V(西孢唑啉).....5	鲸烷三甲溴铵.....23
头孢菌素-18(硫脒头孢菌素).....7	dl-扁桃酸.....24
(四) 其他.....9	三溴酚铋.....24
**甲哌力复霉素(利福平).....9	第七节 抗螺旋体药.....25
利福定.....10	咪唑酸乙酯.....25
丁胺卡那霉素.....12	甲唑醇盐酸盐.....26
第三节 抗结核药、抗麻风药.....12	次水杨酸铋.....27
**乙胺丁醇.....12	第八节 其他抗菌消炎药.....28
第四节 抗霉菌药.....14	吡哌酸(PPA).....28

第二章 抗寄生虫病药物

第一节 抗血吸虫病及其他吸虫病药.....31	第三节 抗血丝虫病药.....43
吡嗪酮.....31	呋喃嘧酮.....43
硝硫氰胺.....32	第四节 抗钩虫病及其他肠线虫病药.....44
呋喃双胺.....33	噻乙吡啶.....44
呋喃烯唑.....35	溴萘酚.....45
吡嗪硫酮.....36	酚嘧啶.....45
南瓜子氨酸溴氢酸盐.....38	哌嗪己二酸盐.....47
第二节 抗疟药.....39	**甲苯咪唑.....48
醋酸硝喹.....39	**四咪唑盐酸盐.....48
咯萘啶磷酸盐.....40	**左旋咪唑.....49
**啞哌.....42	第五节 抗滴虫病药.....50
*常咯啉.....84	哌硝噻唑.....50

第三章 抗肿瘤药物及辅助药物

第一节 烷化剂.....52	氯氨铂.....61
泼尼芥.....52	吡啶甲苯胺.....62
双去水卫矛醇.....53	茶氧啶.....63
氮烯咪胺.....53	山油柑碱.....64
第二节 抗代谢剂.....55	甲基斑蝥胺.....66
喃氟啶.....55	羟基斑蝥胺.....66
双喃氟啶.....56	鬼臼乙叉甙.....67
氨蝶呤.....57	靛玉红.....70
5-氮杂胞苷.....58	别嘌醇.....71
第三节 其他.....59	乙亚胺.....72
溴乙酰己烷雌酚.....59	乙炔雌三醇.....73
泰舒.....60	氯苯二氯乙烷.....74

第四章 心血管系统药物

第一节 抗心律失常药.....76	三甲氧苄啶.....95
乙胺碘呋酮(安律酮).....76	苯磺唑酮.....96
茚丙胺.....78	*川芎嗪.....105
心律平.....80	茶胺黄酮.....97
双环己哌啶(冠心宁).....81	第三节 降血压药.....98
蔡肼心安.....82	降压嗪.....98
双异丙吡胺.....83	苯氧胺.....100
常咯啉.....84	巯甲丙脯酸.....101
醋丁酰心安.....85	水杨酸双异丙胺.....102
室安卡因盐酸盐.....86	*哌唑嗪.....105
*苯氧胺.....100	*美多心安.....89
*水杨酸双异丙胺.....102	第四节 周围血管扩张药.....103
第二节 心绞痛防治药.....87	培他啶盐酸盐(抗眩啶).....103
乙吗噻嗪.....87	脑脉宁.....104
美多心安.....89	川芎嗪.....105
安脉生.....90	哌唑嗪.....105
克冠草.....91	脑益嗪.....107
硫氮草酮.....92	第五节 降血脂药.....108
*双环己哌啶.....81	维生素E烟酸酯.....108

第五章 呼吸系统药物

第一节 祛痰镇咳药.....110	咳必定.....111
易咳嗪.....110	咳宁.....112

福尔可定	113
止咳酮	114
杏仁腭	115
对伞花炔	116
第二节 平喘药	116
敏喘宁	116
喘敌素	118

甘氯喘	119
氨哮素 (NAB-365)	120
氯喘盐酸盐	122
乙酰胡椒乙胺(平喘胺)	122
异丙基阿托品	123
吗啉吡咯酮	125

第六章 神经系统药物

第一节 中枢兴奋药及抗抑郁药	127
(一) 中枢兴奋药	127
右旋苯丙胺硫酸盐	127
吡咯烷酮乙酰胺	128
甲基狄戈辛	129
催醒安	130
催醒宁	131
(二) 抗抑郁药	133
阿米替林盐酸盐	133
三甲氧咪	134
第二节 催眠镇静药	135
氟安定盐酸盐	135
天麻素	137
第三节 安定药	138
(一) 抗精神病药	138
氟奋乃静庚酸酯	138
五氟利多	139
安乐嗪棕榈酸酯	142
氯氮平	144
(二) 其他安定药	145
舒乐安定	145
氟痛新	148
氟哌啶	149
匹莫林	150
*抗眩啶	103
*戴芬逸多	189
泰必乐	151
**安定	152
*氟安定盐酸盐	135
**硝基安定	153

第四节 抗癫痫、惊厥及震颤麻痹药	154
丙戊酸钠	154
丙缬草酰胺	155
抗痫灵	156
噻嗪磺胺	156
卡别多巴	157
第五节 镇痛药及解热药	159
(一) 一般镇痛药	159
强痛定	159
*脑益嗪	107
平痛新	160
非诺哌啶	161
依托啡	163
**延胡索乙素硫酸盐	164
(二) 消炎镇痛药	165
酮基布洛芬	165
苯氧布洛芬	167
联苯丁酮酸	168
炎痛喜康	169
双氯灭痛	170
痛灭定	171
氟苯水杨酸	172
*酪胺盐酸盐	221
**萘普生	174
**噻吡唑	176
第六节 全身麻醉药	177
氯胺酮盐酸盐	177
第七节 局部麻醉药	178
布比卡因盐酸盐	178

第八节 解痉药	180	溴丁东莨菪碱	183
消旋东莨菪碱氢溴酸盐	180	红古豆醇酯	184

第七章 消化系统药物

第一节 制酸药及治溃疡药	186	三醋酚汀	191
丙谷胺	186	第四节 利胆药和胆结石排除药	192
溃疡愈康	187	利胆醇	192
L-谷酰胺	188	羟甲基烟酰胺	192
第二节 止吐药	189	去氢胆酸	193
戴芬逸多	189	第五节 肝炎辅助药	194
阿扑吗啡盐酸盐	190	联苯双酯	194
第三节 泻药及止泻药	191		

第八章 泌尿系统药物

**可可碱	196
-------------	-----

第九章 血液和造血系统药物

新凝灵	197	*6-酮基前列腺素 E ₁	206
右旋糖酐铁	197		

第十章 激素类药物

第一节 计划生育药物	199	**雌三醇	204
三烯高诺酮	199	第三节 蛋白同化激素	204
炔诺酮-3-环戊肝	201	去氢甲基睾丸素	204
盖苯醇醚	202	第四节 其他激素及其代用品	206
烷基苯氧聚乙氧基乙醇	203	6-酮基前列腺素 E ₁	206
第二节 性激素	204		

第十一章 维生素类药物

核黄素磷酸酯钠	208	*维生素 E 烟酸酯	108
羟钴胺盐酸盐	209	**维生素 B ₁	211
氯化胆碱	210		

第十二章 抗组织胺药物

吗嗪盐酸盐	212
-------------	-----

第十三章 其他药物

第一节 解毒药	214	氯解磷啶(PAM-Cl)	214
抗放灵	214	丙烯吗啡酮	215

第二节 诊断用药	217	噻吗心安	232
碘卡明酸	217	(二)皮肤科用药	234
碘撒酸	218	维生素甲酸	234
碘普酸钙	219	第四节 氨基酸及生化药物	235
异硫氰酸萤光素	220	L-苏氨酸	235
酪胺盐酸盐	221	L-脯氨酸	236
三碘甲状腺原胺酸	222	**DL-色氨酸	237
胰功肽	224	第五节 营养药	238
第三节 五官科、皮肤科用药	225	果糖酸钙	238
(一)五官科用药	225	第六节 兽药	238
氧甲唑啉盐酸盐(阿弗林)	225	双硝氯酚	238
酞丁安	227	敌菌净(DVD)	239
青光安	228	碘苯氧乙酸(肥猪灵)	240
白内停(卡他灵)	229	静松灵	241
治障宁(法可灵)	231	氯苯胍	242

第一章 抗微生物感染药物

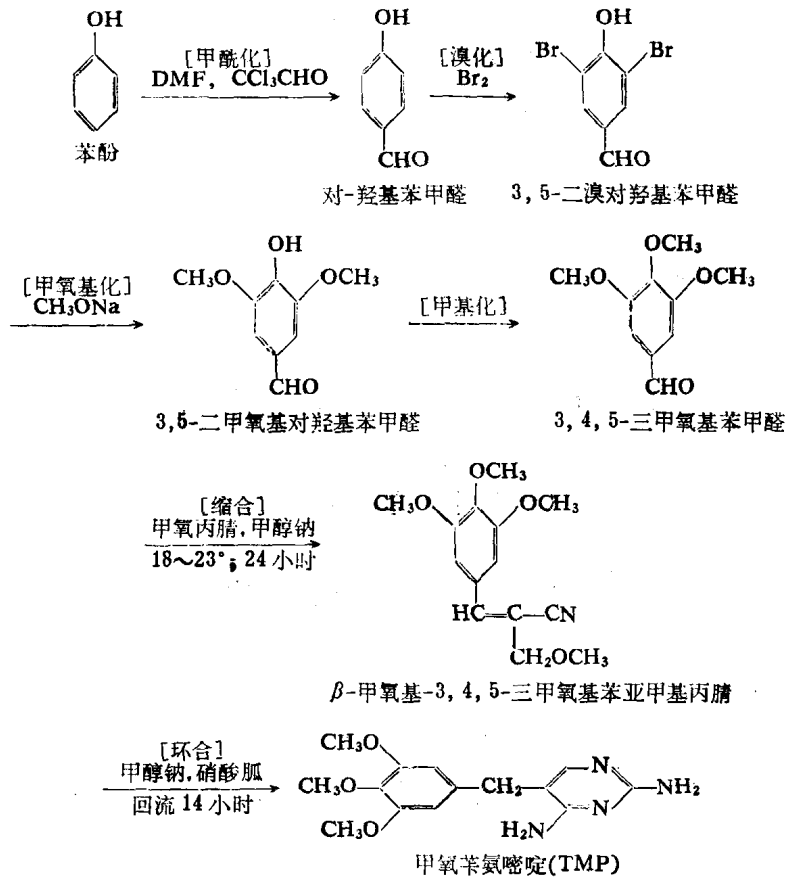
第一节 磺胺类药物

甲氧苄氨嘧啶 Trimethoprim

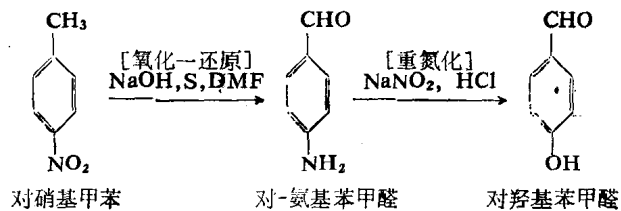
(参见“手册”67页)

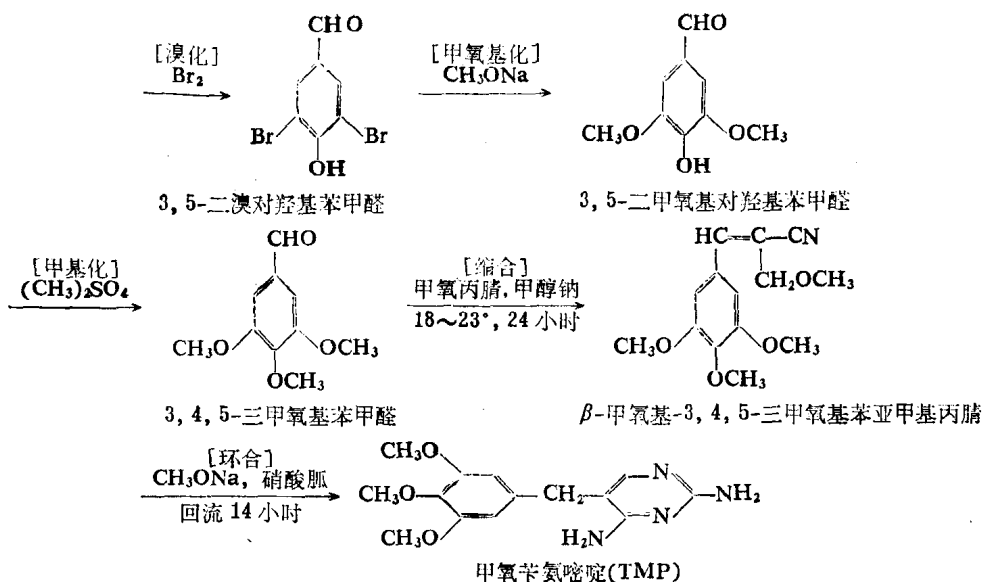
技术路线(补充)

一、苯酚法



二、对硝基甲苯法





参 考 资 料

- [1] 袁国淦等: 医药工业 No. 5, 8 (1978)
- [2] 新华制药厂: 山东医药工业 3 (1978)
- [3] 英国专利: 1,331,664 (1971); C. A. 80, 26950 (1974)
- [4] 徐开堃: 医药工业 No. 11, 37 (1979)
- [5] 上海大众制药厂: 医药工业 No. 4, 8 (1978)
- [6] 日本化学会志: (2) 255 (1981); CA 95, 6705 (1981)

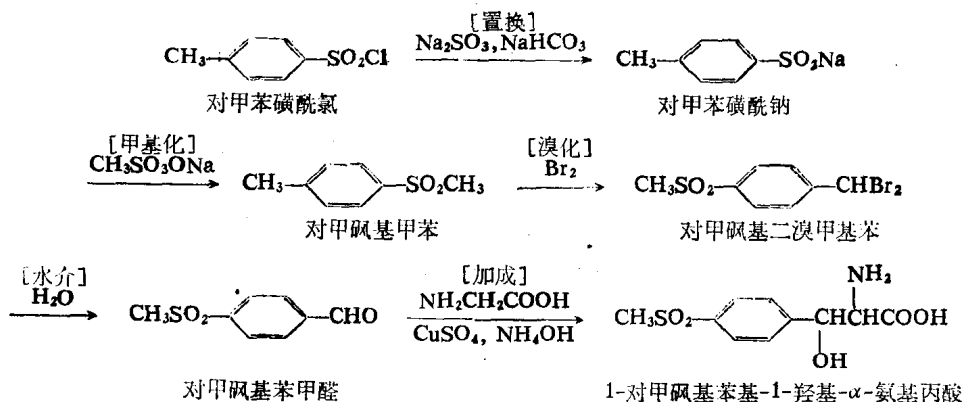
第二节 合成及半合成抗菌素

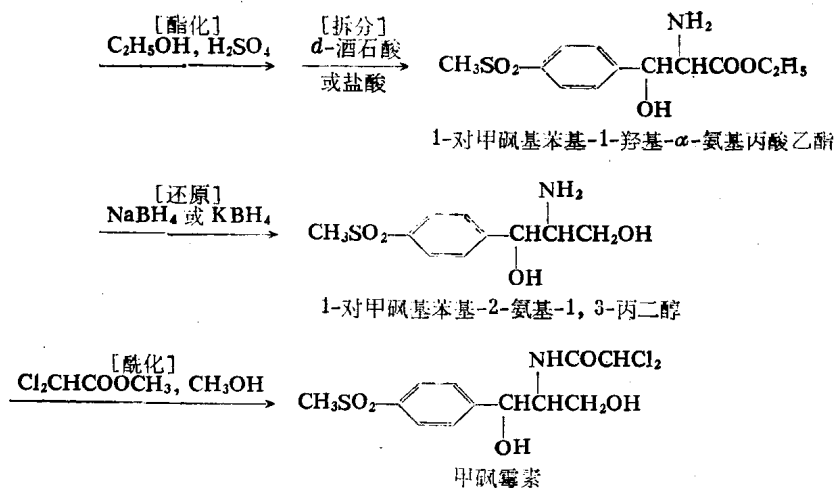
(一) 氟 霉 素 类

甲 砒 霉 素 Thiamphenicol

(见“手册”98页)

技术路线(补充)





参 考 文 献

- [1] 董顺康、张如璧等：医药工业 No. 5, 1 (1979)
- [2] 中津制药厂：甲磺霉素新工艺—苯丝氨酸法的调研报告(1977)
- [3] 西德专利 2,349,496
- [4] 日本特许 昭 50—137, 952 (1975)
- [5] 日本特许 昭 42—10, 819 (1967)
- [6] 日本特许 昭 42—9, 946 (1967)
- [7] 日本特许 76—033, 550 (1976)

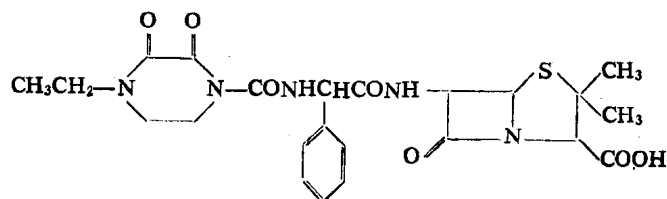
(二) 半合成青霉素类

氧哌嗪青霉素 Piperacillin

异名 Pentacillin, Pipril, Arocin, T-1220

化学名 (2S, 5R, 6R)-6{(R)-2-[(4-乙基-2,3-双氧代-1-哌嗪基)-甲酰胺]-2-苯乙酰胺}3,3-二甲基-7-氧代-4-噁-1-氮杂二环[3,2,0]庚烷-2-羧酸 6-[D(-)- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo piperazine carboxamido) phenylacetamido] penicillanic acid

结构式



分子式及分子量 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_5\text{S} = 517.5$

物理性状 本品为白色结晶性粉末，无嗅，无引湿性。溶于丙酮、甲醇、乙醇、微溶于水、酯，几乎不溶于石油醚、苯、乙醚。熔点 182° (分解)。比旋度 $[\alpha]_D^{25}$

180°(C = 8, H₂O)

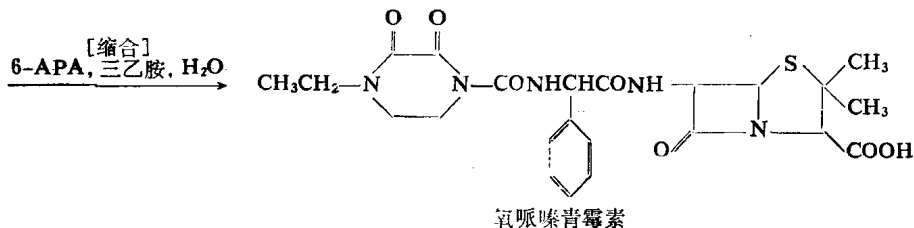
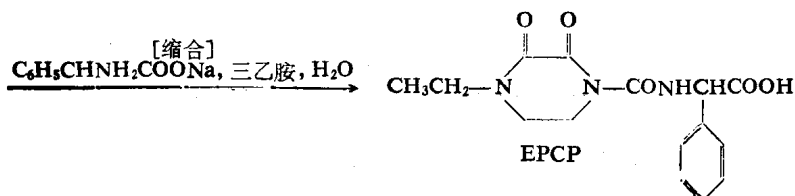
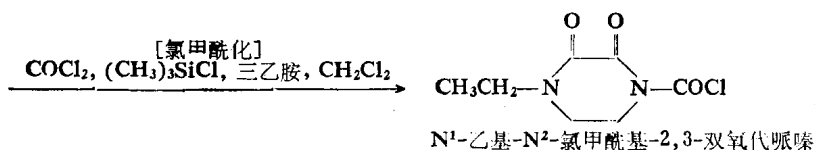
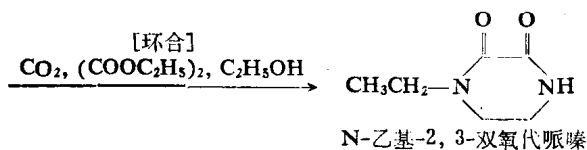
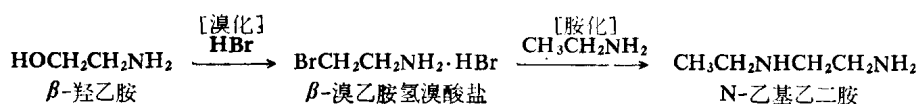
作用及用途 广谱抗菌类药物。本品钠盐用于革蓝氏阳性及阴性菌引起的感染，主要适用于绿脓杆菌、粘质沙雷氏菌、大肠杆菌、肺炎杆菌等对本药敏感的革蓝氏阴性菌引起的各种感染。对青霉素类药物过敏患者忌用。

用法与用量 肌肉注射 临用前，加注射用水或氯化钠注射液使溶解。成人每日4~6克，儿童80~100毫克/公斤/天。分3~4次注射。

静脉滴注 可用生理盐水或注射用葡萄糖水溶解，按症状轻重，成人每日4~16克，儿童100~300毫克/公斤/天，分3~4次滴注。

静脉推注 用量同静脉滴注，每日量分4~6次推注。

技术路线



参 考 资 料

- [1] 中岛和雄等：日本化学杂志 88, 9, 976~9 (1967)
- [2] Russell C. O. Gee, et al, J. A. C. S. 73, 1370 (1951)
- [3] 日本特许 昭 52-23086; 51-23284; 52-19684; 52-36686
- [4] 才川勇等：药学杂志 97, (9) 981 (1977)
- [5] 上海第三制药厂抗菌素研究所：氧哌嗪青霉素鉴定会资料(1981)

(三) 头孢菌素类

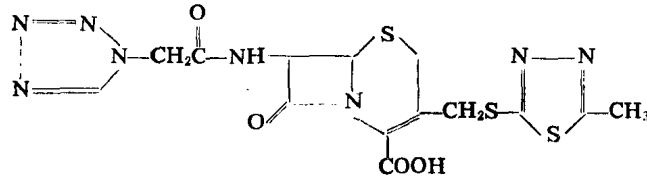
头孢菌素 V Cefazolin

异名 先锋霉素 V, 西孢唑啉

化学名 7-[α -(1-氢)-四唑基乙酰胺基]-3-[2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑基)-硫甲基]-头孢-3-烯-4-羧酸

7-[α -(1H)-Tetrazolylacetamido]-3-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylic acid

结构式



分子式及分子量 $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3 = 454.50$

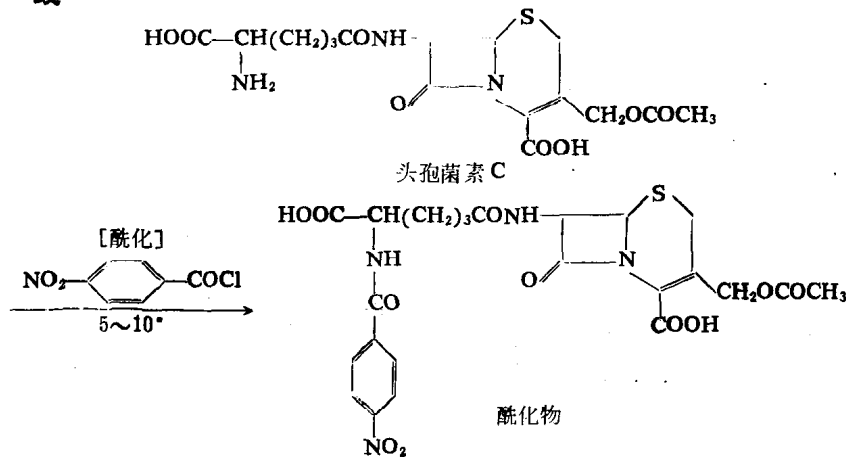
物理性状 无色针状结晶。易溶于 DMF、吡啶, 溶于含水丙酮、含水二氧六环, 难溶于甲醇、乙醇、二氧六环、丙酮, 不溶于氯仿、苯、乙醚, 熔点 $198 \sim 201^\circ$ (分解)。

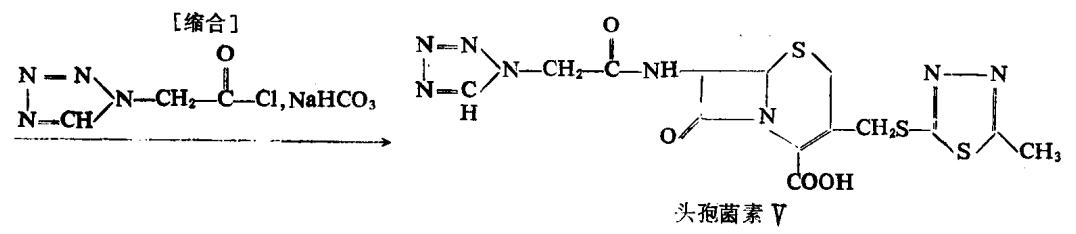
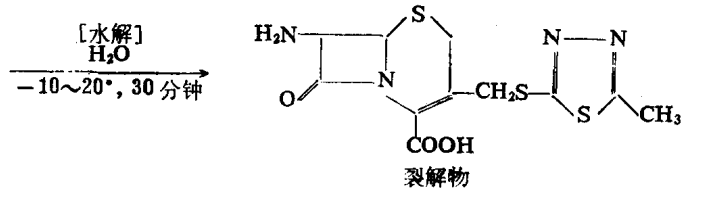
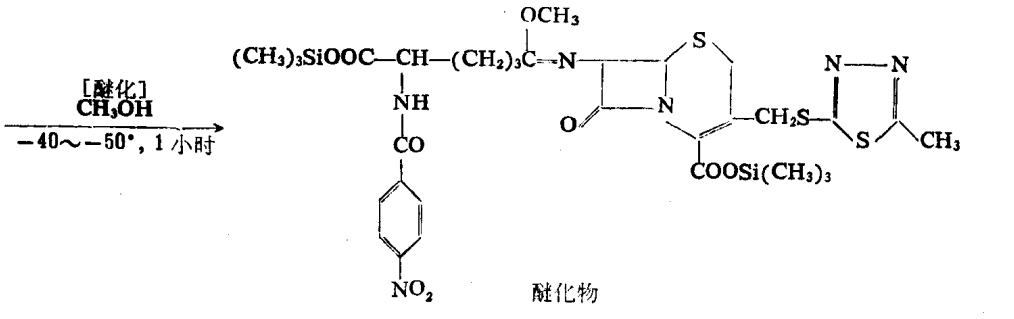
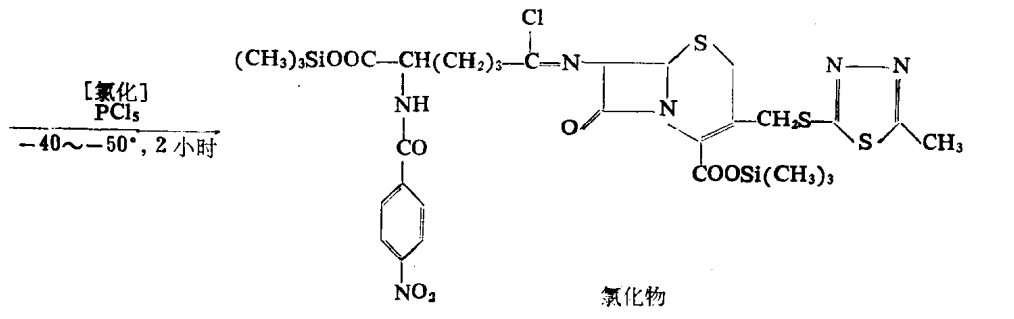
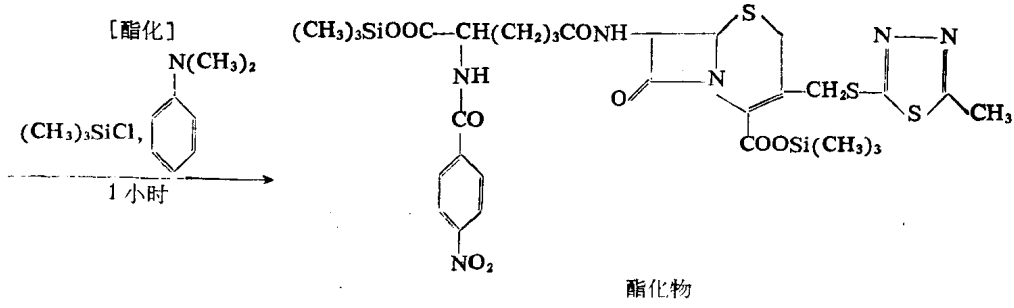
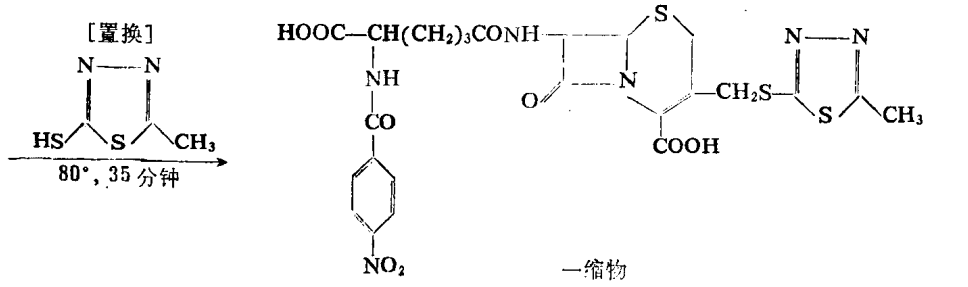
其钠盐为无色无定形粉末。具引湿性。易溶于水, 溶于 DMF、吡啶, 难溶于甲醇、乙醇, 不溶于氯仿、丙酮。在硅胶上的薄板层析, 以正丁醇: 乙酸: 水 = 6:3:2 的溶媒系统为展层剂, 以高锰酸钾为显色剂, 头孢菌素 V 钠盐的 Rf 值为 0.53~0.60。

用途 抗菌素类药。对革蓝氏阳性菌的作用和头孢菌素 I 相当, 较逊于头孢菌素 II 而优于头孢菌素 IV。对革蓝氏阴性菌的作用则优于头孢菌素 I 和 II。对于对头孢菌素 I 和 II 耐药的大肠杆菌和克雷白氏肺炎杆菌也有较强的作用。

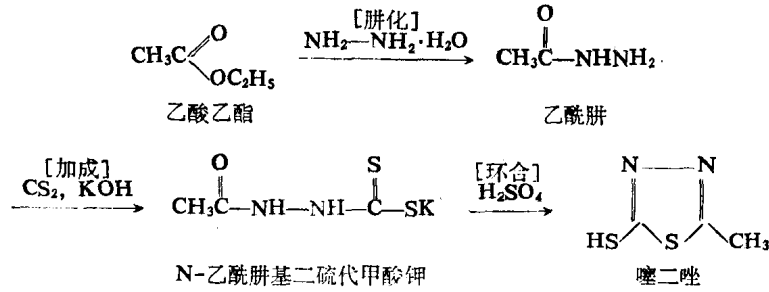
用法与用量 肌注或静注 成人每 6~12 小时给药 500 毫克, 病情严重或细菌耐药时, 可增加至每日给药 3~5 克。儿童剂量为 20~100 毫克/公斤体重/日。

技术路线

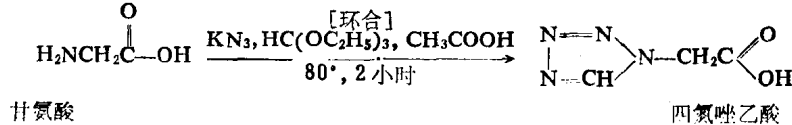




[附1] 噻二唑的制备



[附2] 四氮唑乙酸的制备



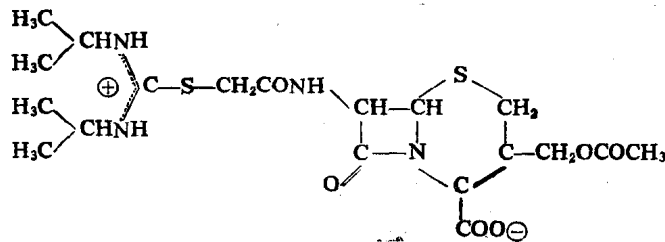
参 考 资 料

- [1] 美国专利 3,516,997 (1970)
- [2] Karijone et al., J. Antibiotics 23, 131 (1970)
- [3] Chem. Pharm. Bull. 20, 1105 (1972)
- [4] 无锡第三制药厂: 西孢唑啉试制工艺(1977)

头孢菌素-18 Cefathiamidin

异 名 硫脞头孢菌素
 化 学 名 7-[2-(N, N'-二异丙基脞硫基)乙酰胺基]头孢霉烷酸内盐
 7-[2-(N, N'-Diisopropylamidinothio) acetamido] cephalosporanic acid
 inner salt

结 构 式



分子式及分子量 $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 = 472.6$

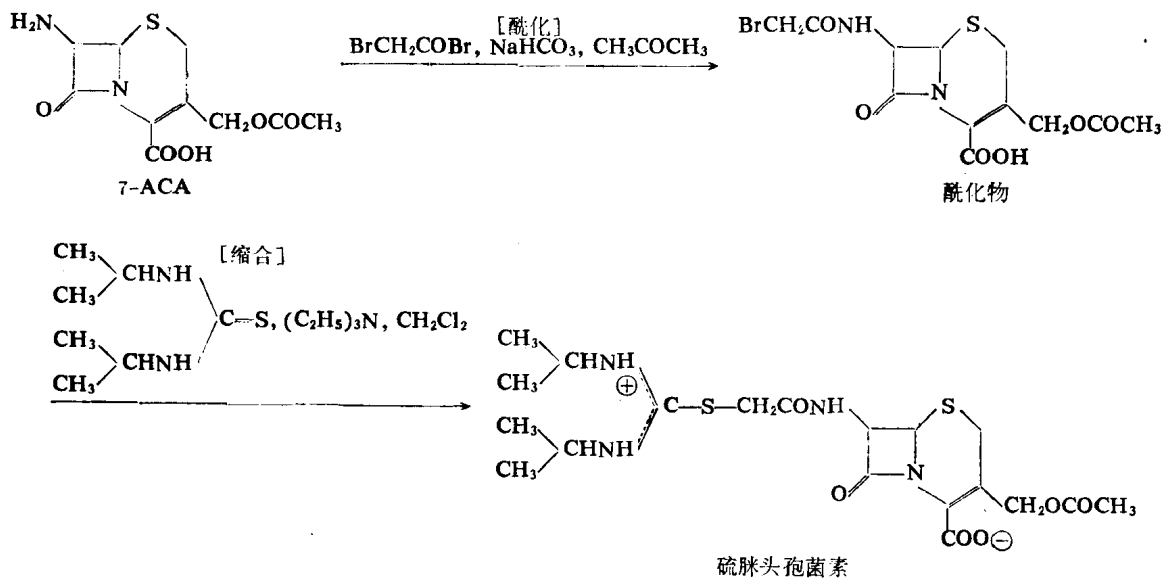
物 理 性 状 白色或类白色结晶性粉末。几乎无臭，易溶于水，微溶于乙醇，几乎不溶于丙酮、氯仿和乙醚。 $[\alpha]_D^{20} + 134 \sim + 144^\circ (\text{C} = 1, \text{H}_2\text{O})$

用 途 抗菌素类药。主用于金黄色葡萄球菌(包括对青霉素耐药的菌株)、肺炎双球菌及各种链球菌(包括肠球菌)等的感染。对本品敏感的革兰氏阴性菌的感染也可使用。

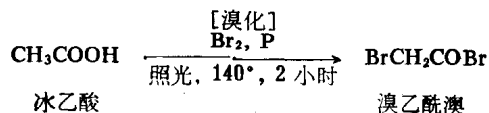
用 法 与 用 量 肌注 成人每日2~3克，分2~3次注射，儿童按体重75~150毫克/公斤/日。

败血症、心内膜炎、肺部感染等较严重感染常采用静脉滴注，每日2次，每次2克以生理盐水或注射用水溶解后再以5%葡萄糖水250~500毫升稀释，另加1次肌注(剂量1克)。

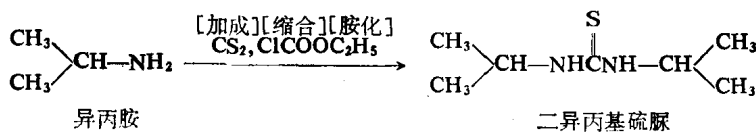
技术路线



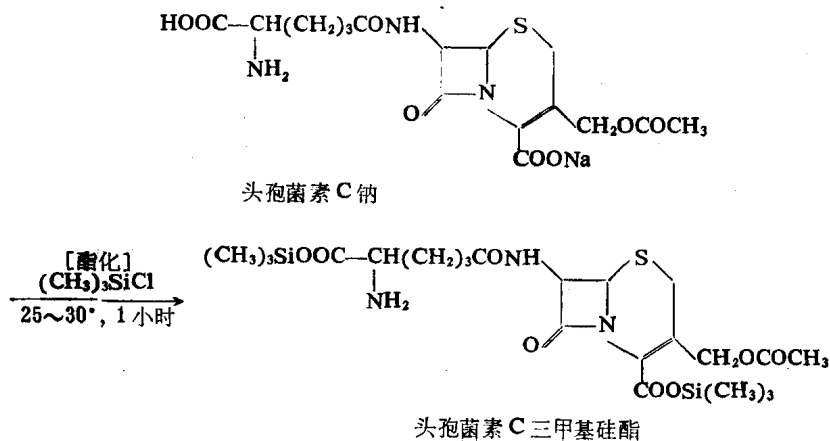
[附1] 溴乙酰溴的制备

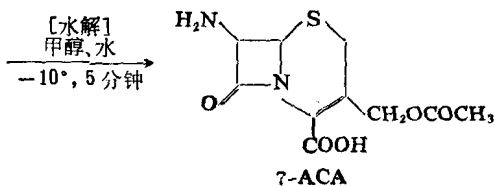
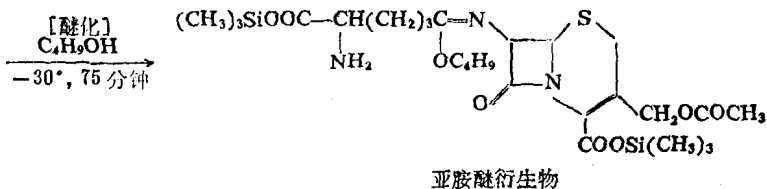
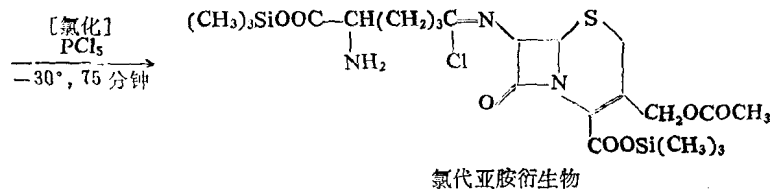


[附2] N, N'-二异丙基硫脲的制备



[附3] 7-ACA 的制备





参 考 文 献

- [1] Drug Design, 2, 227 (1971)
- [2] Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and biology, 533 (1972).
- [3] J. Am. Chem. Soc 74, 4271 (1952)
- [4] J. Med. Chem. 16, 1413 (1973)
- [5] Antimicrob. Ag. Chemoth. 1 (1), 54 (1972)
- [6] 美国专利 3,646,025
- [7] 上海医药工业研究院: 头孢 18 号鉴定会资料 (1978)

(四) 其 他

甲哌利福霉素 Rifampicin

(见“手册”164页)

技术路线(补充)

