

卢玉华
张良纯
编译

药物合成手册

人民卫生出版社

内 容 提 要

本书共分四部分，第一部分是医药产品；第二部分为合成药总论；第三部分是中间体；第四部分是药品及中间体索引。

本书系从日本医药产品销售额最高的200种药物中选出100种合成药和与此有关的中间体200种，利用3000份专利文献资料整理编辑而成的。全书共列举出1000多种生产流程，引用4000多种化合物。

每种药品均按药品名称、结构式、历史、用途、副作用、急性毒性、物理化学性质、制造方法及产品生产销售情况等项记载。

本书可供有机药物合成、有机化学、医药产品科研、生产的技术工作者、医药企业经营管理人员以及大专院校有关专业的师生参考。

新·医薬品合成マニュアル

特別調査レポート

シーエムシー

药物合成手册

卢玉华 张良纯 编译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 68 1/2印张 4插页 16#0千字
1989年9月第1版 1989年9月第1版第1次印刷
印数：00,001—2,320

ISBN 7-117-00508-4/R·509 定价：62.75元

【科技新书目192—156】

编 译 者 序

我国在医药科学研究和生产方面具有丰富的经验，在开发新医药产品方面进展也很大。目前在医药产品中合成药占有相当的比重，但国内系统地介绍合成药，特别是介绍合成药生产方法的书籍还很少。本书是根据日本CMC公司编辑的《新·医药品合成マニュアル》（1983年版）编译的。此书是从日本销售额最高的200种医药产品中选出的100种合成药（其中有一半是近年来合成的新药）和与此有关的200种中间体，利用3000多份专利文献资料分项整理编辑的。书中共列举出1000多个生产流程，引用的化合物有4000余种。日本医药界对此书给予很高评价。

原书为四卷本，第一卷（医药产品40种）；第二卷（医药产品40种）；第三卷（医药产品20种、合成药总论）；第四卷（中间体200种及索引）。编译的《药物合成手册》改为一卷本，全书分四部分，第一部分是医药产品，原书是按照日文药名顺序排列的，为了阅读方便，我们按照药品主要药效分类加以整理。本部分各项中有些专用名词及单位，我们在凡例中均注有较详细的说明，望阅读时参考。第二部分为合成药的总论。第三部分为中间体。第四部分为药品及中间体索引。原书只有中间体索引，为便于查阅，我们增添了中文及西文药名索引。在个别表格中有个别项目参考价值不大，我们作了删节处理。发现原书中有些错误，凡经我们发现的均经过考证后予以订正。

本书的出版得到人民卫生出版社药学编辑室的热情支持。东北制药总厂、华北制药厂、新华制药厂、太原制药厂、东北制药六厂、西南合成药厂等单位均热情协助本书的出版并给予资助，对此表示衷心感谢。

中国医学科学院药物研究所韩锐教授审校本书有关医学部分的内容，吉林大学外文系张良玺副教授参加本书部分翻译工作，在此一并表示感谢。

卢玉华 张良纯

1986年8月于北京

凡 例

一、本书第一部分中，每种药物产品均记载有以下内容。

1. 药物产品名称

〔注〕书中各种药物产品的中文名称均参照《中华人民共和国药典》、《国家基本药物》、《卫生部部颁药品标准》加以核定。部分新药均参照国内外有关的药物专著核定。有多种名称的药物产品，其他名称写在括号内。书中药物产品的外文名称一般均按联合国世界卫生组织发表的《药品国际非专利名称》(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, 简称INN) 核定。

2. 结构式与化学名

在结构式的右下方注明分子式及分子量。化学名采用通用的化合物名称，分别用中外文记载，中文化合物名称均以《英汉化学化工词汇》(第三版) 为准。

3. 历史(开发历史)

主要记载：日本的开发公司、取得许可年月及产品销售年月、销售商品名称、制剂的种类等。

〔注〕制剂的种类按剂型采用以下简略号：

散——散剂，可通过42号(350 μ m) 筛的粉末。

细，细粒——细粒剂，500~105 μ m粒子占75%以上、500 μ m以上粒子占5%以下、74 μ m以下粒子占10%以下。

颗，颗粒——颗粒剂，1410~297 μ m粒子占90%以上、177 μ m以下粒子占5%以下。

静注——静脉注射剂。

肌注——肌肉注射剂。

注，注射——注射剂。

片——片剂。

胶囊——胶囊剂。

糖浆——糖浆剂。

液——溶液剂。

栓——栓剂。

4. 选用该产品的理由

本书内的药物产品一般是根据以下标准选定的。符合其中那项标准，即以那项标准为主加以记述。

(1) 最近取得许可，制剂的销售额在有机合成药物产品中名列前200名以内。

(2) 制剂销售额最好的20种药品。

(3) 生产厂家多的药物产品。

5. 用途

记载药物产品的主要用途及适应症。

6. 副作用

记载药物产品在临床应用时的主要副作用。

7. 急性毒性

除另有注明外，一般记载LD₅₀值。

8. 制剂的销售额、产品产量及产品价格

本项内，以表格形式记载该药物产品制剂在日本的销售额、产量及价格情况。表中的数据是按照下述原则确定的。

(1) 制剂的销售额是由药价标准推算出的。

(2) 产品产量是从销售额及药价标准算出的。

(3) 产品价格是按制剂药价标准推算的，本书记载的产品价格采用了该推算值的15%。如以此值做为产品制造费用的标准时，仅供参考。

〔注〕表中金额单位均以日元表示。阅读时可按我国公布的日元与人民币的比值折算出人民币数值供参考。

9. 制剂及其药价标准

不同制剂的药价标准除记载有1981年6月制定的价格外，为了知道价格变化的情况，表中还记载有以前的药价标准。

〔注〕药价标准是日本保险医疗规定医生及药剂师在医疗时使用的药品范围及公定价格，由日本厚生大臣以公告形式公布。保险医生及药剂师不能使用标准外的药品用于治疗。药价标准公布的药品分为内用药、注射药、外用药、口腔科用药等四大类，按药品名称分别制定价格。价格是按照90%标线价格确定的。一般是从全国各医疗单位购入的药品总量中从药价最便宜的开始按顺序统计到购入总量的90%时的产品价格，做为该药品的药价标准。

10. 产品的物理化学性质

记载药物产品的主要物理化学性质。

11. 产品制造方法

(1) 各种文献、专利中所报道的有关制造方法，均以流程表示。

(2) 有多种制造方法时，选择有代表性的10种方法，表示其流程，其他制造方法按照使用原料的不同，分类记载其文献名称。

(3) 选择有代表性的方法，具体介绍其实验例。

12. 文献

日本专利(特许)的申请(出愿)年月日及公开年月日，分别以“出”、“公”表示。

13. 原料及中间体的年需要量

制造药物产品所需要的原料及中间体的年需要量是采用有代表性的制造方法，按每步反应的收率算出的。每步反应的收率，采用文献记载的数值，没有记载的取推算值。产品产量如第8项所记载的采用1981年度的数值。

14. 制药的出售公司与商品名称

记载该药物产品制成制剂的出售公司及出售商品名称。出售制剂的公司中，有本公司生产产品和制成制剂的，也有由其他公司购入产品制成制剂以及由其他公司购入制剂再出售的，这些均有记载。在商品名称项内，还记载有制剂的剂型。

二、本书第三部分每种中间体均记载有以下内容。

1. 中间体名称

中间体名称一般均采用该中间体的化学名。

2. 结构式与化学名

记载中间体的结构式及一般通用的化合物名称。

3. 制造流程

记载中间体的制造流程及从中间体开始制取医药产品的制造流程。本项内还记载有引用的文献。在制造流程中，该中间体用点线围起，以便于识别。

4. 产品名称、效能、产量及其中间体的年需要量

本项内记载利用该中间体生产的医药产品名称、效能及其年生产量，还记载使用该中间体制造医药产品时的单位消耗量（每生产100份医药产品时需要的中间体份数）及年需要量。计算单位消耗量时各步反应的收率采用文献记载的数据，没有记载时采用推算值。此外还记载使用该医药产品生产制剂的主要销售公司。

〔注〕书中记载的温度，凡未加标注的，均为摄氏温度（℃）。

目 录

一、医药产品	1
1. 氨苄青霉素	1
2. 羟氨苄青霉素	11
3. 羧苄青霉素钠	22
4. 磺苄青霉素钠	29
5. 盐酸氨苄青霉素酞酯	34
6. 羧苄苯青霉素	39
7. 氮草肟青霉素双酯	43
8. 氧哌嗪青霉素	49
9. 羧噻吩青霉素钠	53
10. 头孢噻啉	58
11. 头孢噻吩钠	62
12. 头孢氨苄	68
13. 头孢唑啉	79
14. 头孢砒硫钠	88
15. 头孢环己烯	95
16. 去甲唑啉头孢菌素	102
17. 氰唑甲氧头孢菌素	110
18. 羟胺唑头孢菌素丙二醇	124
19. 头霉甲氧噻吩	134
20. 头孢噻乙胺唑	145
21. 磺吡苄头孢菌素	152
22. 安定	156
23. 氟哌啶醇	170
24. 甲噻安定	182
25. 去氧安定	186
26. 氯羟安定	196
27. 氯硫安定	204
28. 去甲安定酸双钾盐	213
29. 氟代安定	217
30. 吲哚美辛	231
31. 甲灭酸	241
32. 噻吡唑	249
33. 布洛芬	256
34. 二氯苯胺苯乙酸钠	268
35. 羟哌苯酮	284
36. 烯氯苯乙酸	292
37. 萘普生	299

38. 氟联苯丙酸	313
39. 痛灭定	322
40. 氯环己苟酸	331
41. 潘生丁	338
42. 环扁桃酯	351
43. 三甲氧苄嘧	355
44. 桂益嗪	360
45. 硫氮草酮	369
46. 硝基吡啶	375
47. 克冠草	380
48. 唑啉胺	387
49. 丁溴东莨菪碱	391
50. 甲哌酮	396
51. 卡比多巴	403
52. 羟苄丝肼	408
53. 氯苯氨丁酸	411
54. 心得舒	414
55. 普萘洛尔	420
56. 心得静	426
57. 心得平	440
58. 茛醇心安	447
59. 唑酮心安	454
60. 萘啶酸	461
61. 吡哌酸	469
62. 氟胞嘧啶	480
63. 舒必利	485
64. 乙酰谷酰胺铝	498
65. 丙谷胺	501
66. 环苯羧胺	505
67. 丙酸氯氟美松	510
68. 苄吲酸	517
69. 二丙酸倍他米松	522
70. 缬草酸二氟米松	528
71. 氨基甲酸氯苯甘油醚	534
72. 硝基呋海因	536
73. 辅酶Q ₁₀	544
74. 安妥明丙二酯	564
75. 烟酸环己醇酯	568
76. 氯硝安定	573
77. 溴己新	587
78. 喘速宁	594
79. 色甘酸钠	602
80. 盐酸异丙嗪喘宁	607

81. 甲基多巴	613
82. 氨磺硫色满	623
83. 5-氟尿嘧啶	626
84. 呋氟尿嘧啶	636
85. 三氯噻嗪	652
86. 泛硫乙胺	656
87. 1 α -羟维生素D ₃	668
88. 烟酸生育酚酯	679
89. 胞二磷胆碱	687
90. 己酮可可硷	695
91. 酒石酸苄哌酚胺	707
92. 凝血酸	712
93. 硝基安定	722
94. 卤噻安定	735
95. 去氢异雄甾酮	740
96. 苯溴香豆酮	742
97. 甲氧氯普胺	746
98. 白内停	759
99. 甲基吡啶磺酸钠	762
100. 三苯呋喃苷	767
二、总论	771
1. 药品生产面临的新形势	771
2. 按药效分类的有机合成药品的动向	774
3. 开发有机合成药的重要性及今后的研究方向	790
三、中间体	792
1. α -叠氮-对-羟苯乙酰氯	792
2. 乙酰异丙胺	793
3. 4-乙酰-6-甲氧-3, 4-双氢唑诺酮	794
4. 3-乙酰-7-甲基-4氧-1, 4-双氢-1, 8-二氮杂萘	795
5. 2-氨基-2-(对-异丁基)-丙酸	796
6. 5-氨基-乳清酸	797
7. 2-氨基-5-氯-二苯甲基亚胺	799
8. 4-氨-6-氯-1, 3-苯双磺酰胺	800
9. 4-氨-6-氯-1, 3-苯双磺酰氯	801
10. 2-氨-5-氯-二苯(甲)酮	802
11. 3-氨-1, 2, 4-三唑	804
12. 1-氨-3-(α -萘氧)-丙烷-2-醇	805
13. 2-氨-5-硝基-2'-氯-二苯(甲)酮	806
14. 2-氨-5-硝基-2'-氯-二苯(甲)酮双甲-脞	807
15. 2-氨-5-硝基-苯基氟	809
16. 2-氨-5-硝基-二苯(甲)酮	810
17. 2-氨-5-硝基-二苯(甲)酮双甲-脞	811
18. 2-氨-5-硝基-二苯甲胺醋酸	812

19.	7-(3-氨基-2-羟丙氧)苄	813
20.	4-(3-氨基-2-羟丙氧)吡啶	814
21.	1-氨基乙内酰胺盐酸盐	815
22.	邻-氨基苯醋酸	817
23.	2-氨基-5-溴-2'-氟二苯(甲)酮	817
24.	2-氨基甲醛缩二甲醇	819
25.	1-氨基-2-甲氧萘	820
26.	2-氨基-2-(6'-甲氧-2'-萘)丙酸	822
27.	α -氨基-对-甲氧苯乙腈	823
28.	4-丙烯氧-3-氯-苯乙醛	824
29.	4-丙烯氧-3-氯-苯乙腈	825
30.	3-(邻-丙烯氧苯氧)-1,2-环氧丙烷	826
31.	1-(邻-丙烯氧苯氧)-3-氯-异丙醇	827
32.	3-(2-丙烯氧苯氧)-2-羟-丙酸	828
33.	2-(对-异丁苯)-1,2-环氧丙烷	830
34.	3-(对-异丁苯)-2,3-环氧丁酸乙酯	831
35.	2-(对-异丁苯)-丙醇	832
36.	α -(对-异丁苯)-丙醛	833
37.	对-异丁苯基·乙基(甲)酮	834
38.	异丙氨基氯醇(1-异丙氨基-3-氯-2-丙醇)	836
39.	1-异丙氨基-3-氯-2-丙醇	836
40.	5-(α -异丙氨基丁酰)-8-羟-3,4-双氢喹诺酮	838
41.	苯丙二酸异亚丙基酯	839
42.	3-异丙基-5-(苄-7-氧甲基)-2-噁唑烷酮	840
43.	7-苄酚	841
44.	1-乙基-2-氨基四氢吡咯	843
45.	4-异丁苯丙二酸乙酯	844
46.	8-乙基-5-氧-6-羟甲基-2-硫甲基-吡啶(2,3-d)嘧啶	845
47.	2-乙基苯并呋喃	846
48.	4-乙基-2,3-双氧-1-哌嗪碳酰氯	847
49.	1-乙基-2-(2-甲氧-苯甲酰氨基)四氢吡咯	849
50.	<i>N</i> -乙氧羰基- α -氟- β -甲氧基- β -氨基丙酰胺	850
51.	α -(乙氧磺酰)苯乙酰胺	851
52.	α -乙氧甲烯-3,4,5-三甲氧-苯乙酸	852
53.	1,2-环氧-3-[2-(4-甲氧磺酰氧)-苯氧]-丙烷	853
54.	1-(2-环氧丙氧苯氧)-3-异丙氨基-2-丙醇	854
55.	5-(2,3-环氧)丙氧-喹诺酮	855
56.	5-(2,3-环氧)丙氧-3,4-双氢喹诺酮	857
57.	2-氧-1,2,3,4-四氢-6-甲氧-辛酸	858
58.	4-氨基甲酰环己烷-1-羧酸	859
59.	<i>N</i> -(邻-羧苯基)- <i>N</i> -(2,3-二甲苯)-氨基羰基甲酸	860
60.	5-氯-4-乙酰氨基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯	861
61.	2-氯乙酰胺-5-硝基-2'-氯-二苯(甲)酮- β -肟	863

62. 2-氯乙酰胺-5-硝基-二苯(甲)酮-β-肼	864
63. 2-氯-4-氨基-5-氟嘧啶	865
64. 5-氯-2-氨基苯并噻唑	865
65. 3-氯-4-丙烯氧-苯甲醛	867
66. 3-氯-1-异丙氨-2-丙醇	868
67. 5-氯-(β,β-双氯亚乙胺)-苯-2,4-双磺酰胺	869
68. 2-氯-5,8-双氢-8-乙基-5-氧-吡啶并[2,3-d]噻啶-6-羧酸	870
69. 5-氯-2-硫苯并噻唑啉酮醋酸乙酯	871
70. 4-(对-氯苯)-4-羟基-六氢吡啶	872
71. 4-(对-氯苯)-2-吡咯烷酮	873
72. 3-(对-氯苯氧)-2-羟丙基-氯甲酸酯	874
73. 4-氯-4-氟-丙基苯基酮	875
74. 5-氯-3-(1-哌嗪)羰甲基-2-苯并噻唑啉酮	876
75. 1-(对-氯苯甲酰)-4-乙酰-6-甲氧-氢喹诺酮	877
76. 3-(邻-氯苯甲酰)-5-乙基-2-氨基乙酰氨基噻吩	878
77. N-α-(对-氯苯甲酰)-对-甲氧苯胍盐酸盐	880
78. 5-氯-2-苯并噻唑啉酮	881
79. 反-4-氰代环己烷-1-羧酸	882
80. 5-氰-1-甲基-吡咯-2-醋酸	883
81. 5-环己烷-2,3-二氢-1-茛醇	884
82. 对-环己烷-间-氯苯琥珀酸	885
83. 对-环己烷苯基琥珀酸	887
84. [邻-(2,6-二氯苯胺)苯]-乙醛酸	888
85. 邻-(2,6-二氯苯胺)苯甲酰脒	889
86. 2,6-二氯苯胺	890
87. 3,3'-双氯-4,4'-双羟-双苯-(2-吡啶)-甲烷	891
88. 2,6-二氯碘苯	892
89. 3-[(3,4-双氢-5-喹诺酮)氧]-2-羟-丙基-1-对甲苯磺酸酯	893
90. 1-[2-(2,3-双羟丙氧)-苯氧]-3-异丙氨-2-丙醇	894
91. 2,4-双羟-6-甲基-嘧啶	895
92. 5,8-双氢-2-(1-哌嗪)-6-乙氧羰基-5-氧-吡啶并[2,3-d]噻啶	897
93. 3,5-双溴-2-乙酰氨基-苄醇	898
94. 6,8-双溴-5-(2,3-环氧)丙氧-3,4-双氢喹诺酮	899
95. 2,4-二溴-6-[(N-甲基-N-环己烷)-氨基]-苯甲酸	900
96. 2,4'-双甲-3-氨基-乙基-苯基(甲)酮	901
97. 2,4'-双甲-3-氯-乙基-苯基(甲)酮	902
98. N,N-二甲(1-甲基吡咯-2)硫代乙酰胺	903
99. N,N-二甲-邻-碘苯乙酰胺	904
100. 3,4-二甲氧基-2,5-双硝基苯甲醛	905
101. L-α-(3,4-二甲氧苄基)-α-胍基-丙酸	907
102. 2-氰-3-甲基-3-(对-异丁苯)丙烯酸乙酯	908
103. N-肉桂基-双-(β-氯乙基)胺	909
104. 1-肉桂酰基-4-二苯甲基-哌嗪	910

105.	5-氨基磺酰-2-氯苯甲酸	911
106.	1,3,4-噻二唑-2-硫羟-1H-四唑-1-乙酸酯	912
107.	2-硫乙基-5-氟-乳清酸乙酯	913
108.	2-硫甲基-5-氟尿嘧啶	914
109.	1H-四唑	915
110.	2-(1H-1-四唑)醋酸	916
111.	N-四氢糠基-2-甲氧苯甲酰胺	917
112.	2-(甲苯磺酰氧乙酰胺)-5-硝基二苯(甲)酮	918
113.	1,2,3-三唑-5-硫醇	919
114.	顺-3,3,5-三甲基环己醇	921
115.	3,4,5-三甲氧基苯甲酸-(3'-羟丙基)酯	921
116.	3,4,5-三甲氧基苯乙醛	923
117.	3,4,5-三甲氧基缩水甘油酸钠盐	924
118.	1-(2',3',4'-三甲氧苄)-4-甲酰哌嗪	925
119.	1-对-甲苯磺酰氧-3-丙醇	926
120.	3-(α -萘氧)-1,2-环氧丙烷	927
121.	3-(1-萘氧)-1,2-丙二醇	927
122.	N-(对-硝基苯胺)乙基-邻-氯-苄脘	928
123.	N-(对-硝基苯胺乙基)苄脘	929
124.	7-硝基-5-苯-1,2-双氢-3H-1,4-苯并二氮杂草	930
125.	5-(对-硝基苯)-2-糠醛	932
126.	2-硝基-3-溴-溴苄	933
127.	N-(2-硝基苄基)-N-甲基环己胺	934
128.	2-硝基苯甲醛	935
129.	4-硝基-2-甲氧基苯甲酸	936
130.	β -(2'-硝基-5'-甲氧基)-乙酰丙酸叔丁酯	937
131.	α -羟基- β -(2-氨基基硫)- β -(4-甲氧基)-丙酸	939
132.	8-羟基-5-(α -异丙胺-丁酰)-喹诺酮	940
133.	6-(2-羟基-3-异丙胺-丙氧)-2-硝基甲苯	941
134.	1-羟基-4-(2,3-环氧丙氧)-1,2-二氢化茛	944
135.	4-羟基-3-氯苯乙酰胺	945
136.	4-(2-羟-3-氯-丙氧)-吡啶	946
137.	4-羟苯丙酸苄酯	947
138.	1-(2-羟-苯氧)-3-异丙胺-2-丙醇	948
139.	4-(2,3-羟基-丙氧)-吡啶	950
140.	对-羟-2-(4-苄基六氢吡啶基)-苯基乙基(甲)酮	951
141.	5-羟甲基-3-异丙基-2-噁唑烷酮	952
142.	4-羟-7-甲基-1,8-二氮杂萘-3-羧酸	953
143.	1-(4'-羟-3'-甲氧基)-2-丙酮	954
144.	1,3-双(2-乙酰基-3-羟苯氧)-2-羟基丙烷	956
145.	1,3-双(α -溴代异丁酰氧)丙烷	957
146.	2-胍基-4-羟基-6-甲基嘧啶	958
147.	(\pm)- α -胍基- α -(4-羟-3-甲氧基)-丙腈	959

148.	4-吡啶巯基醋酸	961
149.	2-苯基-3-异丙基-5-氯甲基噁唑烷	962
150.	苯基丙二酸酰氯单三甲基硅酯	963
151.	苯基丙二酸单苯酯酰氯	964
152.	苯基丙二酸单苄酯	965
153.	5-氟-胞嘧啶	966
154.	对-氟-苯甲酰醋酸乙酯	967
155.	1-(邻-烯丙基苯氧)-2,3-环氧丙烷	968
156.	2-(2-溴-1-乙氧亚乙胺)-5-硝基-2'-氯-二苯(甲)酮	969
157.	<i>N</i> -(2-溴-4-氯苯基)- <i>N</i> -甲基-乙二胺	970
158.	邻-溴苯醋酸钾	971
159.	3-溴代2-苯并(C)咪喃酮	972
160.	4-溴-2-氟联苯	974
161.	1-溴-己酮-5	975
162.	1-苄基-3-羟吲唑	976
163.	反-4- <i>N</i> -苄氧羰基氨基甲基环己烷-1-羧酸	977
164.	对-苄氧苯基乙基(甲)酮	978
165.	(2-苯甲酰-4-氯- <i>N</i> -甲基-苯胺)-乙腈	980
166.	二苯甲基哌嗪	981
167.	2-甲氨基-5-氯-2'-氟-二苯(甲)酮	982
168.	2-甲氨基-5-氯-苯氰	983
169.	2-甲氨基-5-氯-二苯(甲)酮	984
170.	2-甲氨基-5-氯-二苯(甲)酮亚胺	986
171.	2-甲氨基-5-氯-二苯(甲)酮-二甲胺	987
172.	2-(<i>N</i> -甲基-氯乙酰胺)-5-氯-二苯(甲)酮-β-肟	988
173.	<i>N</i> -[2-(<i>N</i> -甲基-对-氯苯胺)乙基]-2'-氟-苯甲脒	990
174.	<i>N</i> -[2-(<i>N</i> -甲基-对-氯苯胺)乙基]苯甲脒	991
175.	α-甲基-3,4-二甲氧苯基-丙氨酸	992
176.	2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-硫醇-1 <i>H</i> -四唑-1-乙酸酯	993
177.	α-甲硫醇-α-(对-异丁苯基)-醋酸甲酯	994
178.	6-甲基-二氢苯并噻喃-1,1-二氧化物	996
179.	1,2,3,4-四氢-2,4-双氧-嘧啶基-5-羧酸甲酯	997
180.	1-甲基-5-(对-甲苯酰)-3-羧基吡咯-2-醋酸	998
181.	[1-甲基-5-(对-甲苯酰)吡咯]-2-丙二酸二甲酯	999
182.	2-甲基-3-哌啶-丙酰氯	1000
183.	2- <i>N</i> -甲基吡咯乙腈	1001
184.	1-对-甲苯基-2-甲基-2-丙烯-1-酮	1002
185.	2-甲基-5-甲氧-3-吲哚-羧酸乙酯	1003
186.	2-甲基-5-甲氧-2,3-双氢吲哚-3-醋酸	1004
187.	3-甲基-5-甲氧基吡唑	1005
188.	2-甲烯氨-5-硝基-α-苯基亚苄氨乙醇	1007
189.	3,4-次甲二氧苯基丙酮	1008
190.	2-甲氧基-4-乙酰氨基-苯甲酸	1009

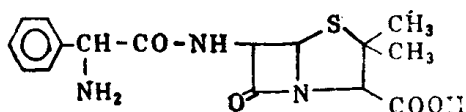
191. 2-甲氧基-5-磺酰胺苯胺	1010
192. 2-甲氧基-氮磺酰苯甲酸	1011
193. N_1 -(对-甲氧苯)- N_1 -(对-氯苯甲酰)肼	1013
194. 2-(4-甲氧苯基)-3-羟-2,3-双氢-1,5-苯并硫氮杂萘-4-(5H)-酮	1014
195. 对-甲氧苯肼盐酸盐	1015
196. 1-(对-甲氧苯)-2-甲酰肼	1016
197. 6-甲氧基-2-萘乙酸	1017
198. 1-(6'-甲氧-2'-萘)-丙醇	1019
199. 2-(6'-甲氧-2'-萘)丙醛	1020
200. 邻-碘代苯乙酸	1021
四、索引	1023
1. 中文药名索引	1023
2. 外文药名索引	1026
3. 中间体(化合物)索引	1037

一、医药产品

1. 氨苄青霉素

(氨苄青、氨苄西林、安比西林) Ampicillin

〔结构式与化学名〕



$C_{16}H_{19}N_3O_4S : 349.42$

D (-) - α -氨苄青霉素

D (-) - α -aminobenzylpenicillin

〔来历〕

氨苄青霉素是1961年由英国比彻姆 (Beecham) 研究所合成的青霉素类半合成抗生素。本药在日本由明治食品和万有制药两家公司引进技术开发, 1963年1月明治食品公司以Viccillin, 万有制药公司以Pentrex的商品名取得许可, 同年7月开始销售胶囊剂, 以后陆续销售颗粒剂、片剂、糖浆和注射剂。现在除明治食品和万有制药两家公司外, 还有39家公司在生产及销售此药。

〔提出本产品的理由〕

氨苄青霉素虽然是使用历史较久的抗生素, 但目前此药的销售额在日本仍占第7位, 有很多公司在生产, 需求量是稳定的。

〔用途〕

- (1) 链球菌感染症。
- (2) 葡萄球菌感染症。
- (3) 肺炎球菌、肺炎杆菌感染症。
- (4) 淋菌感染症。
- (5) 脑膜炎菌感染症。
- (6) 流感杆菌引起的肺炎及脑膜炎。
- (7) 亚急性细菌性心内膜炎。
- (8) 细菌性赤痢 (痢疾及小儿腹泻)。
- (9) 大肠杆菌、变形杆菌引起的尿路感染症。
- (10) 创伤及烧伤感染。
- (11) 气性坏疽、其它放线菌症、破伤风、炭疽、白喉 (与血清并用)。
- (12) 手术时预防感染。

〔副作用〕

本药几乎无副作用, 少数有腹泻、软便、发烧以及过敏反应症状(如出现荨麻疹)。

由于青霉素过敏症中，极少数可引起休克症状，所以在使用本药时需要和一般口服青霉素给予同样注意。

〔急性毒性〕

静脉注射时 LD₅₀小鼠(雄) 5,350mg/kg, (雌) 4,990mg/kg, 大鼠(雄) 6,200mg/kg, (雌) 6,400mg/kg。

〔制剂销售额、产品产量及产品价格〕

	1979年	1980年	1981年
制剂销售额(百万日元)	47,940	52,860	42,811
产品产量(kg)	149,813	165,188	125,915
产品价格(日元/kg)	64,000	64,000	51,000

〔制剂及其药价标准〕

制剂类别			药价标准(日元)	
			1978年4月	1981年6月
颗粒剂	100mg	1g	85.00	60.00
片剂	50mg	1片	22.80	17.00
片剂	250mg	1片	80.00	80.00
片剂	500mg	1片	184.60	136.70
胶囊	50mg	1胶囊	22.80	17.00
胶囊	250mg	1胶囊	108.00	30.00~80.00
胶囊	500mg	1胶囊	184.60	60.00~136.70
糖浆	33.33mg	1g	28.60	12.30
糖浆	50mg	1g	41.90	26.10
糖浆	100mg	1g	95.00	30.00~60.00
糖浆	200mg	1g	116.90	50.10
糖浆	1.5g	1瓶	1,248.70	535.20
糖浆	2g	1瓶	1,447.00	620.20
注射液	500mg	1瓶	800.00	530.00
注射液	1g	1瓶	1,400.00	949.00
注射液(钠盐)	250mg	1瓶	—	279.00~395.00
注射液(钠盐)	500mg	1瓶	—	474.00~680.00
注射液(钠盐)	1g	1瓶	—	830.00~1,160.00
注射液(钠盐)	2g	1瓶	2,560.00	1,518.00~2,000.00

〔产品的物理化学性质〕

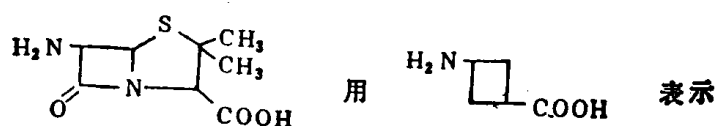
氨苄青霉素(游离酸)是白色结晶,含一分子结晶水,熔点202°(分解), $[\alpha]_D^{25} + 281^\circ$ (C=1, 水),在20°时溶于水28mg/ml。对酸比较安定,在pH 2条件下,2小时及6小时后,分别保持90%及80%的效价。

〔产品制造方法〕

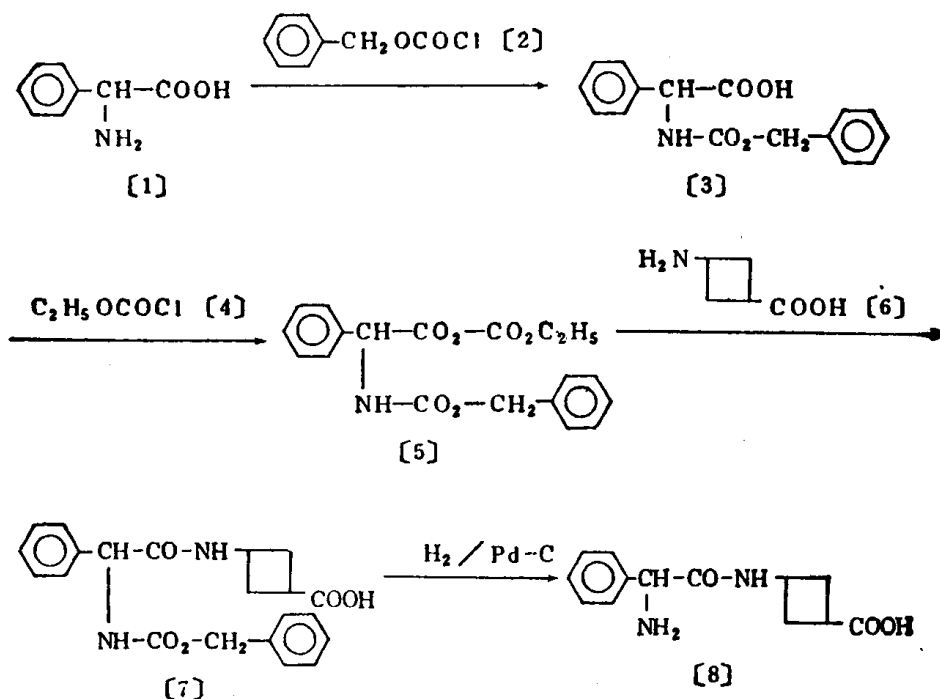
氨苄青霉素是英国比彻姆研究所创制的半合成青霉素,有很多合成方法提出专利申

请。

在下面介绍的制造方法中，采用以下简略符号。



制法(1) ^{1), 2)}



[1]: D(-)- α -氨基- α -苯醋酸

[2]: benzylchloroformate

[3]: D(-)- α -苄氧羰基氨基- α -苯乙酸

[4]: ethylchloroformate

[5]: [3]和[4]的混合酸无水物

[6]: 6-aminopenicillanic acid(6-APA)

[7]: 6-(D(-)- α -(benzyloxycarbonylamino)- α -phenylacetoamide) penicillanic acid

[8]: 6-(D(-)- α -aminophenylacetamide) penicillanic acid (以下略记为AMPN)

实验例

①将D(-)- α -氨基- α -苯醋酸[1]22g($[\alpha]_D^{20} - 158^\circ$ (浓度: 在含有1.36当量盐酸的水中为7%))溶解在1当量的氢氧化钠溶液146ml中, 0° 下搅拌混合45分钟, 慢慢地滴加氯代甲酸苄酯[2]25g和1当量的氢氧化钠溶液。滴加时注意保持pH为8~9。

滴加完后, 在pH 8和 0° 继续搅拌30分钟, 以后再于室温搅拌30分钟。用乙醚各150ml洗2次。冷却至 0° , 搅拌下慢慢滴加冰冷的5当量的盐酸15ml。析出油状物, 很快固化, 收集后水洗, 减压干燥, 得到40.3g D(-)- α -苄氧羰基氨基- α -苯乙酸[3]。用乙醇重结晶, 可得针状结晶, 熔点 $130 \sim 130.5^\circ$, $[\alpha]_D^{21} - 119^\circ$ (在乙醇中的浓度为4%)。