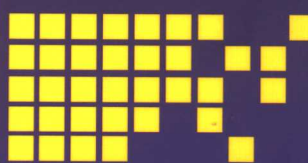




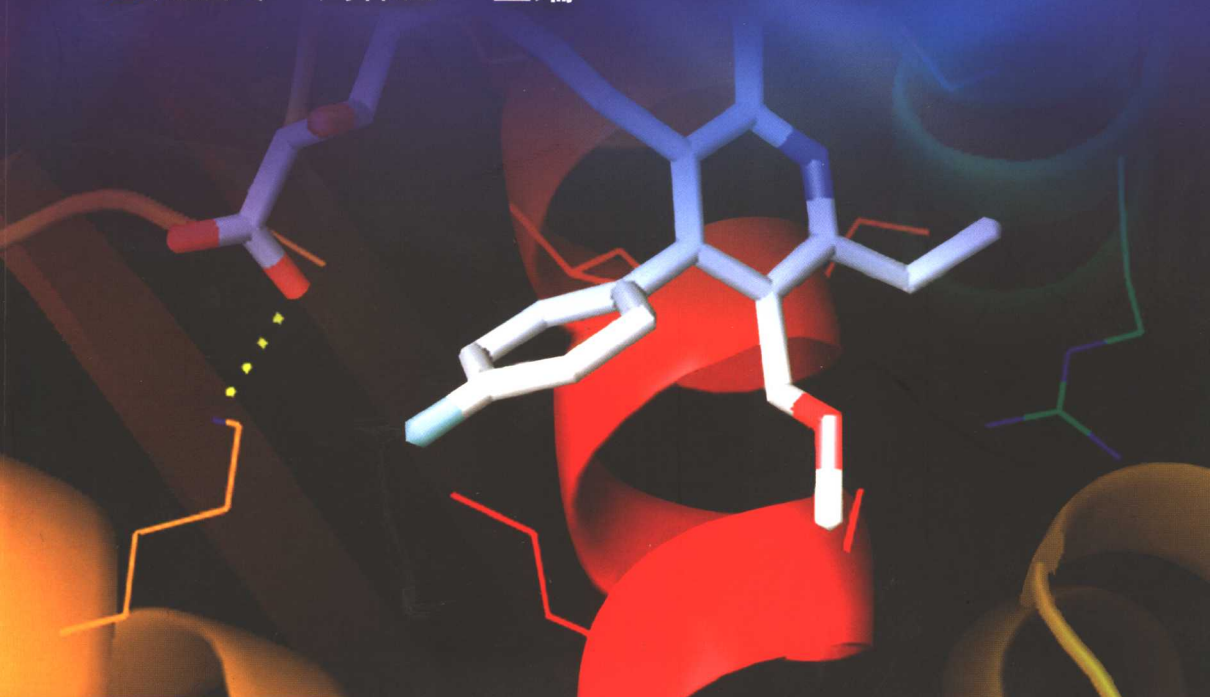
华夏英才基金学术文库



实用制药新技术丛书④

化学药物制备的 工业化技术

■ 尤启冬 周伟澄 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

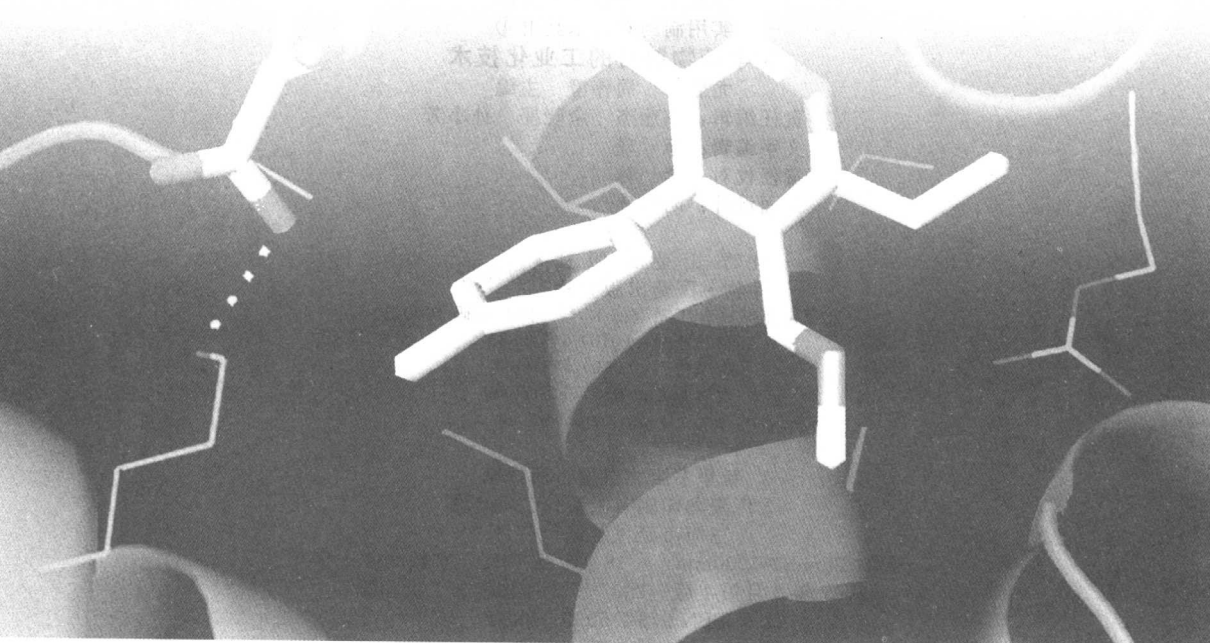


华夏英才基金学术文库

实用制药新技术丛书④

化学药物制备的 工业化技术

■ 尤启冬 周伟澄 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社
北京

本书主要分为三大部分,第一部分介绍了我国药物合成工艺的研究概况;第二部分介绍了药物合成通用技术,包括不对称合成、拆分和相转移催化合成技术;第三部分介绍主要化学药的合成技术,选取了当前医药工业生产中重要且技术难度高的药物的合成方法(包括核苷类药物、甾体药物、HMGCoA还原酶抑制剂、氟喹诺酮药物和唑类抗真菌药物)。本书注意突出应用价值较高的药物合成技术,关注有关专题的技术难点、解决办法、特点和局限性,注重对产业化的推动作用。全书具有较高的理论性、科学性、实践性。

本书可作为从事化学药物合成方法和工艺研究的科研、生产人员的技术参考用书,也可作为制药工程、化学工程等相关专业高年级本科生或研究生用书。

图书在版编目(CIP)数据

化学药物制备的工业化技术/尤启冬,周伟澄主编. —北京:
化学工业出版社, 2006. 10

华夏英才基金学术文库
(实用制药新技术丛书④)
ISBN 978-7-5025-9408-4

I. 化… II. ①尤…②周… III. 药物化学-有机合成
IV. TQ460.31

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第125532号

华夏英才基金学术文库

实用制药新技术丛书④

化学药物制备的工业化技术

尤启冬 周伟澄 主编

责任编辑:陈燕杰 余晓捷 孙小芳

文字编辑:李瑾

责任校对:李林

封面设计:胡艳玮

*

化学工业出版社 出版发行
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)

购书咨询:(010) 64518888

购书传真:(010) 64519686

售后服务:(010) 64518899

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市延风装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 17½ 字数 309千字

2007年3月第1版 2007年3月北京第1次印刷

ISBN 978-7-5025-9408-4

定 价: 39.00元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

尤启冬，男，1955年出生于江苏泰州，中国药科大学药学院院长，药物化学教授，博士生导师。担任教育部高等学校制药工程专业教学指导委员会委员，国家新药审评专家，中国药学会药物化学专业委员会副主任委员等学术职务。主要从事新药的设计、研究、开发及合成方法研究，研究领域为抗肿瘤药物和半合成抗生素、手性药物等。荣获国家及省级教学成果奖8项，获教育部霍英东优秀青年教师奖，被评为国家教学名师、教育部高等学校优秀骨干教师，享受国务院特殊津贴。发表论文100余篇，申请专利30项，著有《手性药物》等著作。

周伟澄，男，1958年出生于广东潮阳，上海医药工业研究院研究员，博士生导师，上海交通大学兼职教授，上海市抗感染药物重点实验室主任。主要从事抗感染药物的研究；担任《中国医药工业杂志》总编辑；荣获第四届中国青年科技奖，国家级有突出贡献的中青年专家，并享受国务院特殊津贴。发表论文90余篇，主编《高等药物化学选论》等著作。

《实用制药新技术丛书》编委会

主任委员 任德权

副主任委员 朱世斌

委 员 (以姓氏笔画为序)

王静康 天津大学 中国工程院 院士

元英进 天津大学化工学院 教授

朱世斌 国家食品药品监督管理局培训中心 教授

任德权 国家食品药品监督管理局 原副局长

刘有皋 北京曙光药业股份有限公司 高级工程师

庄林根 中国医药研究开发中心 研究员

李振声 武汉医药设计院 高级工程师

侯惠民 国家药物制剂工程中心 中国工程院 院士

曹光明 华东中药工程集团有限公司 研究员

本书编写人员

主 编 尤启冬 周伟澄

编 委 (以姓氏笔画为序)

尤启冬 中国药科大学

田伟生 中国科学院上海有机化学研究所

冯乙巳 合肥工业大学

周后元 上海医药工业研究院

周伟澄 上海医药工业研究院

周智明 北京理工大学

姚日升 合肥工业大学

姚其正 中国药科大学

蔡正艳 上海医药工业研究院

丛 书 序

药品生产技术水平的高低，既是保证药品质量合格的基础，也是制药企业竞争力的核心。近十余年来，我国制药行业一直以年增长两位数的速度持续稳定发展。许多制药企业通过开发、引进新的生产技术和工艺，提高产品质量和研制新品种，既为广大群众生产出更多、更好的药品，也为制药企业的良性发展创造了条件。

但是，我国制药行业的总体技术水平与世界制药先进水平相比，无论在原料药生产中的某些关键环节上，还是在药物制剂生产与新剂型开发上，仍有较大差距。让我国更多的制药企业及时、准确、全面地了解 and 掌握当今制药领域的新技术和新工艺，对于我国制药行业的持续发展有着极为重要的意义。

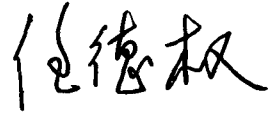
长期以来，国内制药技术方面的图书绝大多数是院校教材，针对制药企业科研、技术人员的实用技术类图书十分有限，已经远远不能满足相关技术人员了解新信息、掌握新技术的需要。为此，中国药学会制药工程专业委员会与化学工业出版社组织了我国第一套系统介绍制药行业各类重要技术的实用型图书——《实用制药新技术丛书》。

这套丛书以“实用、先进”为核心，以技术推广为目的，分别从药物类别、剂型、单元操作等多个角度全面介绍当今制药领域的最新技术成果。每一分册重点介绍一种或一类技术工艺，包括其工艺过程、技术关键、设备设施、应用范围及应用实例等；也有分册针对某一具体剂型的生产技术进行深入地介绍。这些内容对于各类制药企业、制药科研单位研究人员、工程技术人员、生产管理人员具有重要的参考意义。

丛书各分册的编者都来自全国优秀医药企业和制药科研机构，既

有较强理论功底又有丰富实践经验，保证了各分册的实用性和先进性。
同时，这套丛书还将随着制药技术的发展而不断推出新的分册。

我真诚希望此丛书能为我国制药工业的进一步发展做出一份贡献！

A handwritten signature in black ink, reading '何德权' (He Dequan). The characters are written in a cursive, flowing style.

2006年3月

序

药物合成方法和工艺研究是实现药物工业化生产的重要环节，也是技术创新的重要内容。针对化学合成药物生产过程中的薄弱环节，加以较为深入的分析与研究，突破其中一点，就可以达到提高生产效率、降低成本的效果，这对制药企业来讲是最实惠的。自新中国成立以来，我国老一辈科学家在极为艰难的条件下，进行化学药物的研究与开发，推动了我国医药工业的快速发展。尽管我国现在已成为世界药品生产大国，但制药工业的整体水平与发达国家相比还存在相当的差距，主要体现在对合成工艺和工程数据的采集与研究不够深入，重视新产品开发，轻视制造工艺的改进和创新。药物合成工艺的研究不仅要有坚韧不拔、百折不回的意志，更需要良好的基础知识和专业背景。本书的出版，可为广大读者提供有关药物合成技术方面的实用知识。正如编者所希望的那样，通过本著作的出版，引起广大科技工作者对化学药物合成方法和合成工艺研究的兴趣和钻研。

虽然已有多本介绍药物中间体合成和新药合成路线的专著问世，但较为系统地讨论药物合成技术和重点药物合成方法的著作比较少见。本书以药物制备和生产过程中有关实用技术为出发点，重点介绍药物合成通用技术和当前医药工业生产中重要的且有一定技术难度的主要药物的合成方法，突出应用技术与产业化，关注专题的技术难点，介绍典型实例，是一本富有启发性和实用价值的参考书籍。

中国工程院院士



2007年1月于上海

前 言

本书是由中国药学会制药工程专业委员会组织编写的《实用制药新技术丛书》中的一本。本书旨在介绍药物制备和生产过程中有关的实用技术，为从事化学药物合成方法和工艺研究的科研人员、生产一线工程技术人员以及制药工程、化学工程等相关专业的高年级本科生和研究生提供相关的实用知识。在本书的撰写过程中注意突出应用价值较高的药物合成方法，兼顾介绍有应用前途的新技术。在介绍具体的专题技术时，着重介绍这一专题的技术难点、解决的办法、特点和局限性，注重对产业化的推动作用。在材料的组织中本着以典型的实例带动一般技术介绍的原则，希望通过本著作的出版，引起广大科技工作者对化学药物合成方法和合成工艺研究的兴趣和钻研，推动药物合成技术创新的进程。

根据制药行业技术的特点，本书的内容大致分为两大部分。第一部分为药物合成通用技术，主要有第2章手性药物的不对称合成技术，第3章手性药物的拆分技术，第4章相转移催化合成技术。第二部分为主要药物的合成，选择了当前医药工业生产中重要的而且有一定技术难度的药物，主要有第5章核苷类药物合成技术，第6章甾体药物合成技术，第7章HMG CoA还原酶抑制剂合成技术，第8章氟喹诺酮药物的合成技术，第9章唑类抗真菌药物的合成技术。本书的所有编写者都对所撰写的专题有一定的造诣，其中有不少内容是他们自身的实践经验和体会。为了使读者对药物合成工艺研究的方法和过程有较为深刻的认识，特邀我国从事药物合成工艺研究的资深专家中国工程院周后元院士为本书撰写了“药物合成工艺研究的回顾和展望”，在这一章中周院士结合上海医药工业研究院进行药物合成工艺研究并产业化的成功实例，尤其是他本人几十年所积累的宝贵经验，给读者展示了我国医药工业中较为辉煌的一页。

非常感谢各位参编作者的大力协作和支持，感谢他们在百忙中完成有关的写作，才使这本著作得以问世。本书的第1章特邀上海医药工业研究院研

究员、中国工程院周后元院士撰写，第2章编写者为北京理工大学周智明教授，第3章编写者为中国药科大学尤启冬教授，第4章由合肥工业大学冯乙巳老师和姚日升教授共同完成，第5章编写者为中国药科大学姚其正教授，第6章编写者为中国科学院上海有机化学研究所田伟生研究员，第7章由上海医药工业研究院蔡正艳博士和周伟澄研究员共同完成，第8、9章编写者为周伟澄研究员。

正如书名一样，尽管本书编写初衷是为读者介绍“化学药物制备的工业化技术”，但是“工业化技术”是何等的精深和复杂，包含的内容绝非本书的几个章节所能概括，编者只是想利用所选择的专题，通过介绍当前化学制药工业中药物合成反应的热点和难点问题，举一反三，对读者有所启发，在药物合成方法和制药工艺研究中触类旁通，促进我国制药工业技术的创新，提高我国制药业的水平。但编者也深知仅凭自身水平和学术修养还难以达到这样的要求。

限于编者的水平，书中疏漏之处在所难免，望读者不吝赐教，以便修正。

尤启冬 周伟澄

2007年1月

目 录

第 1 章 药物合成工艺研究的回顾和展望	1
1.1 保留原路线的工艺改进	1
1.2 重新设计合成路线	4
参考文献	10
第 2 章 手性药物的不对称合成技术	11
2.1 手性药物与手性合成技术	11
2.2 不对称还原技术及其应用	15
2.3 不对称氧化技术及其应用	26
2.4 羰基的不对称亲核加成技术及其应用	35
参考文献	41
第 3 章 手性药物的拆分技术	44
3.1 手性药物的结晶拆分方法	44
3.2 复合拆分和包合拆分方法	60
3.3 动力学拆分	67
3.4 色谱拆分	73
参考文献	77
第 4 章 相转移催化合成技术	83
4.1 相转移催化机理和影响因素	84
4.2 相转移催化技术在药物合成中的应用	88
4.3 结束语	109
参考文献	109
第 5 章 核苷类药物合成技术	114
5.1 常用核苷糖基的合成技术	116
5.2 核苷类药物的化学合成	122
5.3 以核苷为原料合成核苷类药物	147
参考文献	154

第 6 章 甾体药物合成技术	157
6.1 甾体药物的结构	157
6.2 甾体药物的基本合成技术	160
参考文献	181
第 7 章 HMG CoA 还原酶抑制剂合成技术	186
7.1 概述	186
7.2 侧链的合成	188
7.3 母环的合成	197
7.4 母环与侧链的连接	202
参考文献	208
第 8 章 氟喹诺酮药物的合成技术	211
8.1 概述	211
8.2 喹诺酮环的形成	214
8.3 N^1 的烃化反应	218
8.4 3 位酯的水解	220
8.5 7 位的亲核取代反应	221
8.6 有关原料和中间体的合成	232
8.7 小结	236
参考文献	238
第 9 章 唑类抗真菌药物的合成技术	241
9.1 概述	241
9.2 药物合成技术	244
9.3 结语	255
参考文献	256
本书缩略语	257
中文索引	260
英文索引	264

第 1 章 药物合成工艺研究的回顾和展望

合成药物的生产工艺涉及多门学科，通过化学合成、化工装备、监控管理等相互协同，才能达到完美的境界。建国以来，在国家有关部门的统一规划下，建立了药品生产、销售、科研、教育的完整体系，推动了我国医药工业的快速发展，解决了我国人民医疗卫生事业用药的需求。我国化学药物的大量生产技术，是在老一辈科学家带领下起步的。雷兴翰的磺胺噻唑，童村的青霉素，沈家祥、郭丰文的合霉素，都是在极为艰难的条件下进行研究与开发的，不但解决了建国初期医疗用药的迫切要求，并且还培养了一批优秀的科研工作者。

本章回顾了上海医药工业研究院在化学合成药物生产工艺中一些比较突出的化学合成的研究工作。它们在化学反应的运用上具有独特之处，改变了一些产品的生产面貌，至今仍具有较强的生命力，值得借鉴。

1.1 保留原路线的工艺改进

化学合成药物的生产由多步化学反应组成，大多数产品在生产上均有薄弱环节，突破其中一点，提高生产效率，降低成本，对生产厂是最实惠的。因为这些不需要改动太多的设备，投资少，见效快。但对于化学合成工作者则是最艰难的，不仅需要有良好的化学背景知识、高度洞察能力，而且还要有坚韧不拔、百折不挠的气概。因为现有药物的化学合成工艺研究项目多未见文献，或“语焉不详”，全靠研究者“多谋善察”，在狭缝中求得生存与发展。

1.1.1 糖精的合成

我国糖精的生产，由苯二甲酸酐制得邻氨基苯甲酸甲酯（1-1），原用 Gattermann 重氮化反应，以（1-1）的 0.5 倍铜粉作催化剂，与亚硫酸氢钠作用，生成的亚磺酸（1-3）与铜粉夹杂在一起，需用碱溶解分离，铜粉经焙炒后再用，故劳动强度极大；（1-3）的钠盐通氯后，得到相应的磺酰氯（1-4），收率

73.5%；氨解后得不溶性糖精(1-5)，以(1-1)计收率为58.6%。张嘉生、周后元等与泰山有机化工厂^[1]合作进行工艺研究，最初采用 Sandmeyer-Merwein^[2]法，使(1-1)经重氮化后，在二氧化硫醋酸溶液中，以氯化铜作催化剂直接制成(1-4)，氨解得(1-5)，收率66.2%。此法耗用大量醋酸，回收不易。最后经研究采用的工艺有较大突破，仍用水作介质，盐酸-亚硫酸氢钠作为二氧化硫源，以价廉之硫酸铜作催化剂，实行 Sandmeyer 反应，所得(1-4)中含有等量的(1-3)，表明反应历程已有所改变，辅以通氯措施，将(1-3)转化成(1-4)，从而使(1-5)的收率以(1-1)计自58.6%提高至87.6%，物料消耗及劳动强度亦明显降低，这已是几十年来我国糖精的通用生产方法，质量和产量在国际市场上均占有一席之地，见图1-1。虽然今天糖精已不属重要产品，但这个工艺研究的例子说明，分析反应中的主副产物，做到趋利避害，是极为重要的。另一产品氯喹合成方法的研究，亦为较典型的保留原合成路线的工艺改进。

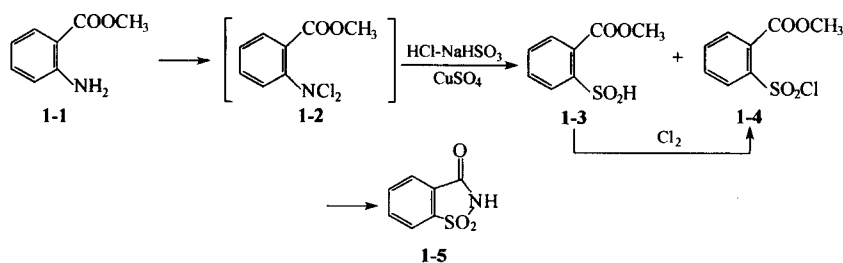


图 1-1 糖精的合成

1.1.2 氯喹的合成

我国氯喹生产原以双间氯苯基甲脒(1-8)作为起点，与丙二酸二乙酯缩合成 α -乙氧羰基- β -间氯苯氨基丙烯酸乙酯(1-9)，再环合成(1-10)，水解后制成关键中间体7-氯-4-羟基-3-喹啉羧酸(1-11)。本法最薄弱环节是缩合反应所放出的间氯苯胺(1-6)易与(1-9)和丙二酸二乙酯发生酰胺化，形成难以回收利用的(1-12)。以间氯苯胺计算，连乘收率仅15%，无法大规模生产。

王其灼、耿国武深入研究(1-8)与丙二酸二乙酯的缩合反应，发现“脒酯缩合”[即(1-8)转化为(1-9)]时，加入原甲酸三乙酯，可使释出的(1-6)经(1-7)重新转化成(1-8)，继续参与缩合反应，形成(1-6)在反应内部的良性循环，以充分利用(1-6)，并观察到(1-6)与原甲酸三乙酯的反应速度快于酰胺化形成(1-12)的速度，避免了副反应，从而使经过后续环合、水解所得的喹

喹啉酸 (1-11) 单批总收率提高至 70%~74%，较原生产方法提高 5 倍。继而采用以下工艺：间氯苯胺和 0.5mol 的原甲酸三乙酯先制备 (1-8)，再加 0.5mol 原甲酸三乙酯及 1.2mol 的丙二酸二乙酯制备 (1-9)，但发现内部循环仍不完全。在深入分析原车间生产的 (1-8) 和实验室经原甲酸三乙酯合成的 (1-8) 后发现，车间生产的 (1-8) 含有少量氯化铵，证实它在脒酯缩合过程中具有催化作用，在本步反应加入适量氯化铵或其他路易斯酸，能顺利完成间氯苯胺在形成脒酯和缩合中的内部循环，(1-11) 的收率达 80% 左右，顺利推上生产^[3]，见图 1-2。几十年来我国氯喹能够大量生产和出口，与上述工艺改进是分不开的。

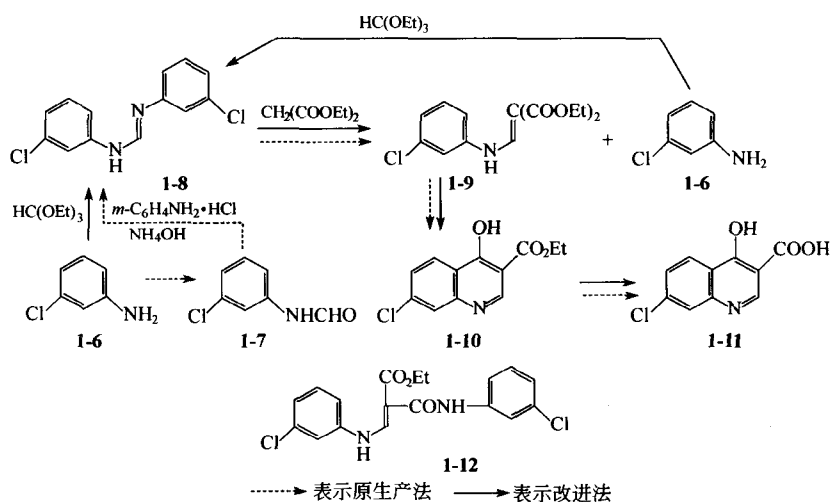


图 1-2 氯喹的合成

上例说明作为一个成熟的科研工作者，对于化学反应的运用和细心的观察是何等重要！以下卡托普利工艺改进的成功则提示，不要忽略任何“异常”现象。

1.1.3 卡托普利的合成

谢美华等在我国首先研制血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利 (1-17) 的合成工艺，最初采用下述合成方法应用于生产。所得的 (S, S)-(1-15) 及 (R, S)-(1-15) 与二环己胺成盐，重结晶分得所需的 (S, S)-(1-16)，游离后制得 (S, S)-(1-15)。在一次将化合物 (1-13) 与 (S)-(1-14) 缩合实验中，放置过夜之反应液析出少量白色固体，取样测定旋光，竟然是 (S, S)-(1-15)。针对此意外发现，再优化反应和处理方法，割除原工艺中成盐、提纯及游离 3 个工序，见图 1-

3. 投产后, (1-17) 的原料成本降低 35%, 生产工时缩短近一半^[4]。此工艺改进的成功, 不仅满足了国内需要, 而且产品有相当数量的出口。

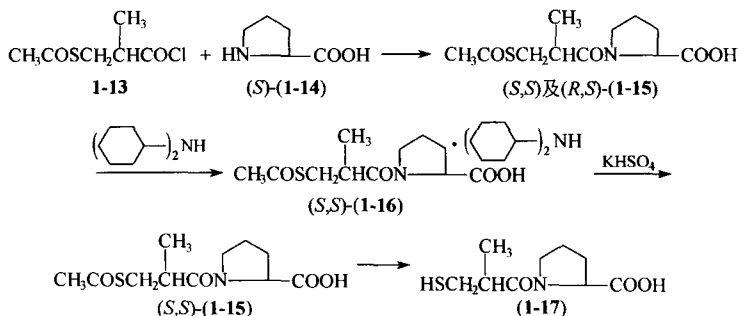


图 1-3 卡托普利的合成

1.2 重新设计合成路线

1.2.1 依托泊苷的合成

鬼臼毒素类抗肿瘤药依托泊苷 (VP-16) 的化学工艺改进则是研究者利用类似基因反应性的差异取得成功的。

国内外已报道的合成方法均采用相同的或不同的试剂如氯乙酰氯、氯甲酸苯酯或三甲基氯甲硅烷保护 4'-去甲基表鬼臼毒素 (1-18) 的 4'-酚羟基, 再和保护的 β -D-葡吡喃糖 (1-19) 在三氟化硼存在下进行醚化, 最后脱去两者的保护基, 得 VP-16, 收率以 4'-去甲基表鬼臼毒素计仅 18%~35%。张椿年、马维勇等发现 (1-18) 的 4-位醇羟基和 4'位酚羟基有明显不同的亲核性, 因而可用不加保护的 (1-18) 直接在 $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 催化和低温下与 (1-19) 反应, 制得 4'-去甲基表鬼臼毒素糖苷化产物 (1-20), 再除去糖部分的保护基即得 VP-16, 收率提高至 56%, 用于生产取得成效, 见图 1-4, 并成为上海医药工业研究院在工艺研究方面取得的第一个美国专利^[5]。

1.2.2 依那普利的合成

化学合成药物的工艺研究除可如上突破薄弱环节外, 还可参照相关文献, 实行优势互补, 设计工业上可行的新的合成路线。另一血管紧张素转化酶抑制剂依那普利的合成, 国外报道用 α -苯丁酮酸酯 (1-21) 与 Ala-Pro [(S,S)-(1-22)]