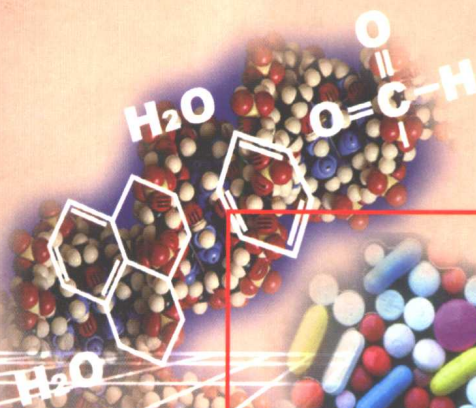


精细化工品实用生产技术手册

药物 制造技术

Y A O W U Z H I Z A O J I S H U

韩长日 宋小平 [主编]



科学技术文献出版社

精细化工品实用生产技术手册

药 物 制 造 技 术

韩长日 宋小平 主编

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药物制造技术/韩长日,宋小平主编.-北京:科学技术文献出版社,2000.3

(精细化工品实用生产技术手册)

ISBN 7-5023-3448-3

I. 药… II. ①韩… ②宋… III. 药物-生产工艺 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 61167 号

出 版 者:科学技术文献出版社

图 书 发 行 部:北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图 书 编 务 部:北京市西苑南一院东 8 号楼(颐和园西苑公汽站)/100091

邮 购 部 电 话:(010)68515544-2953,(010)68515544-2172

图书编务部电话:(010)62878310,(010)62878317(传真)

图书发行部电话:(010)68514009,(010)68514035(传真)

E-mail:stdph@istic.ac.cn;stdph@public.sti.ac.cn

策 划 编 辑:陈家显

责 任 编 辑:陈家显

责 任 校 对:李正德

责 任 出 版:周永京

封 面 设 计:张宇澜

发 行 者:科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者:北京国马印刷厂

版 (印) 次:2000 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

开 本:850×1168 32 开

字 数:417 千

印 张:17.375

印 数:1~5000 册

定 价:28.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书介绍了 128 种合成药物、30 种生化药物、24 种复方医药膏剂,以及 47 种其他药物和药物中间体的制造技术。对每种产品的产品性能、生产方法、生产配方、生产流程、生产工艺、产品标准和产品用途作了全面系统的阐述。是一本内容丰富、资料翔实、实用性很强的技术操作工具书。

本书对于从事药物合成研究与开发、有机合成研究和精细化工品研制开发的科研人员、生产人员,以及高等院校制药工程、应用化学、精细化工等专业的师生都具有参考价值。

我们所有的努力都是为了使您增长知识和才干

科学技术文献出版社是国家科学技术部所属的综合性出版机构,主要出版科技政策、科技管理、信息科学、农业、医学、电子技术、实用技术、培训教材、教辅读物类图书。

— 前 言 —

《精细化工品实用生产技术手册》是一部有关精细化工品的实用技术系列丛书。它包括有机化学品、无机化学品和复配型化学品,以印染与橡塑助剂、日用化工品、涂料、药物、农药、香料与食品添加剂、染料与颜料、电子化学品等分册出版。

本书为药物分册,介绍了 128 种合成药物、30 种生化药物、24 种复方医药膏剂,以及 47 种其他药物和药物中间体的制造技术。对每种产品的产品性能(含分子式、分子量、结构式)、生产方法、生产配方、生产流程、生产工艺、产品标准和产品用途都作了全面系统的阐述。本书在编写过程中,参阅和引用了大量国内外专利及技术资料,书末列出了主要参考文献,部分产品中还列出了相应的专利号和原始的研究文献,以便读者进一步查阅。

本书由韩长日、宋小平主编,参加本书编写的有韩长日、宋小平、舒火明、陈光英、罗四清、金红芳、李尚德、陈贵池、李书林等。

本书在选题、策划和组稿过程中,得到了科学技术文献出版社和海南省自然科学基金的资助和支持,陈家显对全书的编写给予了精心指导,许多高等院校、科研院所和同仁提供了大量的国内外专利和技术资料,在此,一并表示衷心的感谢。由于我们水平所限,错漏和不妥之处在所难免,欢迎广大同仁和读者提出意见和建议。

目 录

第一章 合成药物	(1)	1.22 平痛新	(50)
1.1 乙吗噻嗪	(1)	1.23 灭吐灵	(53)
1.2 乙哌立松盐酸盐	(5)	1.24 扑尔敏	(55)
1.3 乙胺碘呋酮	(6)	1.25 卡马西平	(57)
1.4 丁胺苯丙酮	(11)	1.26 卡马西泮	(59)
1.5 三甲氧喹	(13)	1.27 卡托普利	(61)
1.6 天麻素	(14)	1.28 卡他灵	(65)
1.7 贝诺酯	(16)	1.29 甲灭酸	(69)
1.8 心得舒	(17)	1.30 甲孕酮	(71)
1.9 心得平	(18)	1.31 甲苯咪唑	(73)
1.10 心痛定	(20)	1.32 甲噻安定	(78)
1.11 心康宁	(21)	1.33 甲磺酸酚妥拉明	(81)
1.12 双呋啉	(24)	1.34 白消安	(87)
1.13 双氯灭痛	(26)	1.35 白霉唑	(89)
1.14 水杨酸双乙丙胺	(30)	1.36 乐可安	(91)
1.15 去甲安定酸双钾	(31)	1.37 尼群地平	(94)
1.16 去氧安定	(34)	1.38 加贝酯甲磺酸盐	(97)
1.17 丙谷胺	(37)	1.39 多巴酚丁胺	(99)
1.18 丙基硫氧嘧啶	(39)	1.40 色甘酸钠	(101)
1.19 丙缬草酰胺	(41)	1.41 安乃近	(102)
1.20 甘珀酸钠	(44)	1.42 安定	(105)
1.21 布比卡因	(46)	1.43 安脉生	(109)
		1.44 红古豆醇酯	(112)
		1.45 克冠革	(115)

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1.46 抗癲灵 (118) | 1.77 咯萘啶磷酸盐
..... (195) |
| 1.47 卤噻安定 (121) | 1.78 咳必平 (199) |
| 1.48 别嘌醇 (124) | 1.79 氟安定盐酸盐
..... (201) |
| 1.49 利多卡因 (125) | 1.80 氟派利多 (203) |
| 1.50 利尿酸 (127) | 1.81 5-氟胞嘧啶 ... (207) |
| 1.51 利胆酚 (129) | 1.82 保泰松 (210) |
| 1.52 利福平 (131) | 1.83 室安卡因 (212) |
| 1.53 妥拉唑啉 (133) | 1.84 扁桃酸 (214) |
| 1.54 忧虑定 (135) | 1.85 盐酸氟奋乃静
..... (215) |
| 1.55 L-谷酰胺 (139) | 1.86 氨力农 (217) |
| 1.56 阿米替林盐酸盐
..... (142) | 1.87 氨苯砜 (220) |
| 1.57 环丙沙星 (146) | 1.88 脑脉宁 (222) |
| 1.58 青光安 (149) | 1.89 脑益嗪 (224) |
| 1.59 苯丙胺 (150) | 1.90 烟浪丁 (227) |
| 1.60 苯甲曲嗪 (153) | 1.91 益康唑 (228) |
| 1.61 苯氧布洛芬 ... (155) | 1.92 消炎痛 (231) |
| 1.62 苯氧胺 (158) | 1.93 诺氟沙星 (232) |
| 1.63 苯溴香豆酮 ... (160) | 1.94 萘氧啶 (234) |
| 1.64 苯磺唑酮 (162) | 1.95 萘普生 (239) |
| 1.65 非诺贝特 (164) | 1.96 萘磺酸左丙氧芬
..... (245) |
| 1.66 罗通定 (166) | 1.97 敏喘宁 (248) |
| 1.67 唑啉心安 (170) | 1.98 羟甲基烟酰胺
..... (252) |
| 1.68 依那普利 (172) | 1.99 维生素 A (253) |
| 1.69 依诺沙星 (174) | 1.100 维生素 M ... (256) |
| 1.70 胍屈嗪 (177) | 1.101 葡萄糖酸锌
..... (259) |
| 1.71 美多心安 (179) | 1.102 联苯丁酮酸 |
| 1.72 法莫替丁 (182) | |
| 1.73 炎痛喜康 (185) | |
| 1.74 泼尼芥 (188) | |
| 1.75 泰舒 (190) | |
| 1.76 哌仑西平 (193) | |

..... (261)	1.126 磺胺甲噁唑 (340)
1.103 硝苯吡啶 (262)	1.127 磺胺嘧啶 (342)
1.104 硝基安定 (263)	1.128 凝血酸 (345)
1.105 硫唑嘌呤 (267)	第二章 生化药物 (347)
1.106 喘速宁 (270)	2.1 人尿促性腺激素 (347)
1.107 舒必利 (271)	2.2 人尿胰蛋白酶抑 制剂 (349)
1.108 舒胆灵 (294)	2.3 人绒毛膜促性腺 激素 (351)
1.109 5-氮杂胞苷 (296)	2.4 肝素 (355)
1.110 氯贝丁酯 (298)	2.5 胃膜素 (359)
1.111 氯灭酸 (301)	2.6 胃蛋白酶 (362)
1.112 氯苯二氯乙烷 (303)	2.7 胆红素 (364)
1.113 氯硝安定 (306)	2.8 胆固醇 (367)
1.114 氯氟安定 (309)	2.9 胱氨酸 (369)
1.115 氯羟去甲安定 (314)	2.10 水解蛋白粉 ... (371)
1.116 氯噻酮 (318)	2.11 胸腺素 (372)
1.117 普罗吗酯 (321)	2.12 胰岛素 (374)
1.118 痢特灵 (322)	2.13 胆酸钠 (378)
1.119 酮基布洛芬 (325)	2.14 猪脱氧胆酸 ... (379)
1.120 酪胺盐酸盐 (329)	2.15 胆酸 (381)
1.121 催醒安 (331)	2.16 血红素 (384)
1.122 腺苷-5'-三 磷酸二钠盐 (333)	2.17 原卟啉钠 (385)
1.123 溴米索伐 (335)	2.18 血卟啉 (386)
1.124 羧甲司坦 (336)	2.19 唾液酸 (387)
1.125 霉康唑 (338)	2.20 胰酶 (388)
	2.21 弹性蛋白酶 ... (392)
	2.22 溶菌酶 (395)
	2.23 玻璃酸酶 (398)
	2.24 辅酶 Q ₁₀ (401)

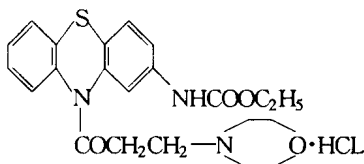
- 2.25 细胞色素 C … (405)
- 2.26 硫酸软骨素 … (408)
- 2.27 冠心舒 …… (412)
- 2.28 血管舒缓素 … (414)
- 2.29 碱性氨基酸 … (416)
- 2.30 催产素 …… (419)
- ### 第三章 复方医药膏剂
- …………… (422)
- 3.1 土槿皮酊剂 …… (422)
- 3.2 艾油气雾剂 …… (422)
- 3.3 祛炎舒松乳膏
…………… (423)
- 3.4 白藓消除剂 …… (424)
- 3.5 复方氮芥酊 …… (425)
- 3.6 皮炎霜 …… (425)
- 3.7 足癣粉 …… (426)
- 3.8 肝素冻疮膏 …… (426)
- 3.9 炉甘石洗剂 …… (427)
- 3.10 氢化可的松洗剂
…………… (428)
- 3.11 甲硝唑膏 …… (429)
- 3.12 甲硝唑搽剂 … (429)
- 3.13 咪康唑乳膏 … (430)
- 3.14 祛癬膏 …… (431)
- 3.15 烧伤软膏 …… (432)
- 3.16 冻疮搽膏 …… (433)
- 3.17 氟尿嘧啶乳膏
…………… (433)
- 3.18 酞丁安酊 …… (434)
- 3.19 酞丁安乳膏 … (435)
- 3.20 强的松乳膏 … (436)
- 3.21 酮康唑乳膏 … (436)
- 3.22 痤疮软膏 …… (437)
- 3.23 樟硫霜 …… (439)
- 3.24 碘杀菌剂 …… (440)
- ## 第四章 其他药物及药物中间体
- …………… (441)
- 4.1 肌醇 …… (441)
- 4.2 芦丁 …… (442)
- 4.3 豆腐果甙 …… (444)
- 4.4 谷维素 …… (445)
- 4.5 岩白菜素 …… (447)
- 4.6 甘氨酸 …… (448)
- 4.7 利凡诺盐基 …… (450)
- 4.8 过氧乙酸 …… (453)
- 4.9 三氯乙醛 …… (477)
- 4.10 丙二酸 …… (478)
- 4.11 2-乙基己酸
…………… (480)
- 4.12 氢甲苯酸 …… (482)
- 4.13 甘油单硬脂酸酯
…………… (484)
- 4.14 对氨基苯甲酸乙酯
…………… (486)
- 4.15 对硝基苯乙酮
…………… (487)
- 4.16 邻氯苯胺 …… (489)
- 4.17 L-苹果酸 …… (491)
- 4.18 苯乙酸乙酯 … (492)
- 4.19 苯丙酮 …… (493)
- 4.20 苯肼 …… (495)
- 4.21 二甲氨基乙醇
…………… (497)
- 4.22 草酸二乙酯 … (499)

4.23 咪唑 ····· (500)	4.36 D-氨基物 ····· (523)
4.24 盐酸氨基脒 ··· (502)	4.37 烟酸 ····· (525)
4.25 氨基甲酸乙酯 ····· (503)	4.38 烟酸生育酚酯 ····· (528)
4.26 D-甘露醇 ····· (504)	4.39 巴豆酸乙酯 ··· (529)
4.27 2-萘酚 ····· (509)	4.40 硝化甘油 ····· (530)
4.28 对氯苯硫酚 ··· (511)	4.41 硝酸胍 ····· (531)
4.29 氨基胍碳酸氢盐 ····· (512)	4.42 2-氯-4-硝基苯 甲酸 ····· (533)
4.30 氨基硫脲 ····· (514)	4.43 2-噻吩乙酸 ··· (535)
4.31 2-氨基-5-二乙 胺基戊烷 ····· (515)	4.44 氯甲醚 ····· (537)
4.32 邻溴苯胺 ····· (517)	4.45 5-磺基水杨酸 ····· (538)
4.33 间溴苯胺 ····· (518)	4.46 糠胺 ····· (539)
4.34 对溴苯胺 ····· (520)	4.47 糠氯酸 ····· (541)
4.35 L-赖氨酸 ····· (522)	主要参考文献 ····· (543)

第一章 合成药物

1.1 乙吗噻嗪

乙吗噻嗪 (Ethmozin, Actmozine, Moracizine) 的化学名称为 10-(β-吗啉丙烯基) 吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯盐酸盐 (10-(β-Morpholinylallyl) phenothiazine-2-aminoformic acid ethyl ester hydrochloride)。分子式 $C_{22}H_{25}O_4N_3S \cdot HCl$ ，分子量 463.99。结构式为：

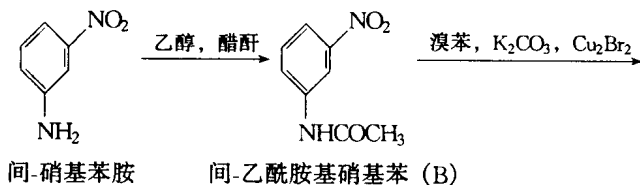


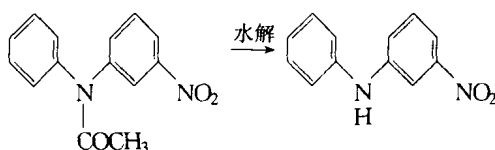
【产品性能】

白色或乳白色结晶性粉末。溶于水，难溶于乙醇。遇光变深色。熔点 $190^{\circ}C$ 。具有显著的抗心律失常作用。

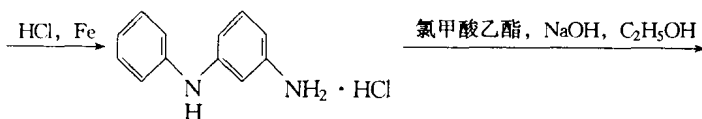
【生产方法】

以间-硝基苯胺为原料，与乙酰发生乙酰化保护氨基，再与溴苯缩合，经水解脱去保护基，用铁粉还原硝基，然后用氯甲酸乙酯甲酰化，在碘存在下与硫环合，环化产物氯丙酰化、胺化后成盐得乙吗噻嗪。

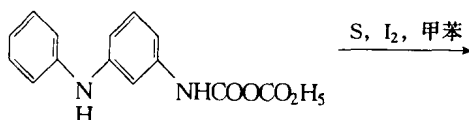




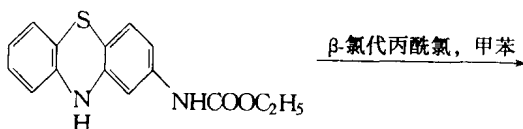
N-乙酰基-3-硝基二苯胺 (C) 3-硝基二苯胺 (D)



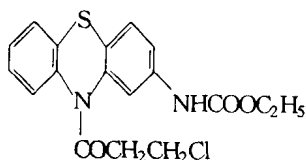
3-氨基二苯胺盐酸盐 (E)



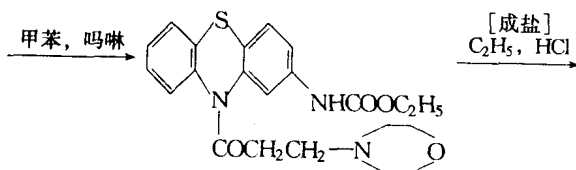
3-氨基二苯胺甲酸乙酯 (F)



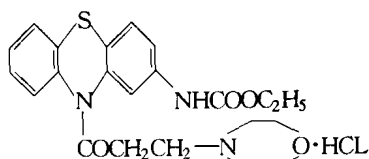
吩噻嗪-2-胺基甲酸乙酯 (G)



10-(β-氯丙酰基)吩噻嗪-2-胺基甲酸乙酯 (H)

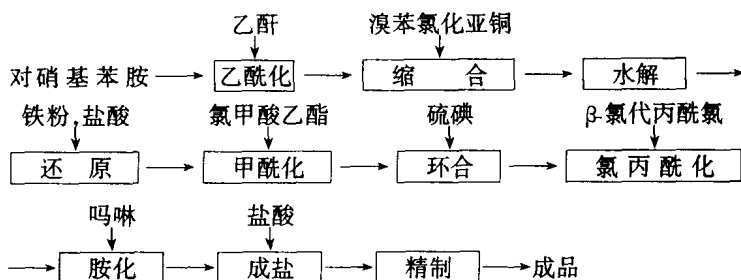


10-(β-吗啉丙酰基)吩噻嗪-2-胺基甲酸乙酯 (I)



乙吗啶嗪

【生产流程】



【生产工艺】

(1) 乙酰化

将间-硝基苯胺 138g 和乙醇 276ml 混合，于 30~35℃ 滴加醋酐 123g。搅拌反应 3h，冷却，过滤，得淡黄色固体 (B) 168g，收率 93.3%。熔点 151~153℃。

(2) 缩合、水解

将 (B) 72g、溴苯 126g、碳酸钾 62g、溴化亚铜 1.9g 混合，加热回流 8h，缓缓蒸出生成的水分。回收过量的溴苯，加水 150ml 回流 0.5h。用氯仿提取。将提取液蒸去氯仿后，在剩余物中，加入乙醇 150ml 和盐酸 120ml，加热回流 5h，得红色结晶 (D) 77g，收率 90%。熔点 104~106℃，用水醇精制后，熔点 109~110℃。

(3) 还原

将水 768g、盐酸 12.6ml、铁粉 84g，搅拌，加热升温至 85℃，保持 5min，然后降至 60℃，加入 (D) 64.2g 与乙醇 500ml 的悬浮液。搅拌回流 4h，过滤，用少量温水冲洗残渣，

将洗液并入滤液中用氯仿提取。提取液蒸出氯仿后，在剩余物中加入稀盐酸，放置过夜，经处理得 (E) 58.5g，收率 88.5%。熔点 226~228℃；用水精制，熔点 232~234℃。

(4) 甲酰化

将氢氧化钠 10g、水 20ml、(E) 55g 及乙醇 250ml 混合，搅拌 1h，于 5℃ 滴加氯甲酸乙酯 43.3g，滴加至一半时，同时滴加 50% 碳酸钾 90g，搅拌反应 1h 后，加水 50ml，滤出结晶，再精制，得 (F) 58g，收率 90.4%。熔点 78~80℃。

(5) 环合

将 (F) 41g、升华硫 10.4g、碘 0.79 及甲苯 82ml 混合，在搅拌下，加热回流 6h。经处理得 (G) 32g，收率 70%，产物用异丙醇精制后，熔点 192~193℃。

(6) 氯丙酰化、胺化

将 (G) 40g、β-氯代丙酰氯 21.2g、甲苯 130ml 混合，在搅拌下，加热回流 4h。经处理得 (H) 42g，收率 79.3%。熔点 166~168℃；用乙酸乙酯重结晶后，熔点 169~170℃。

将 (H) 56.5g、吗啉 26.2g、甲苯 280ml 混合，在搅拌下，加热回流 3h，滤去吗啉盐酸盐，将滤液倾入 500ml 水中。经处理得 (I) 的结晶 58g，收率 90.7%。熔点 160~162℃。

(7) 成盐

将 (I) 57g 溶于无水乙醇中，滴加氯化氢乙醇溶液酸化，得结晶 59.5g，精制后得白色结晶乙吗噻嗪 58g，收率 93.8%。熔点 202℃ (分解)。

【产品用途】

本品对冠心病、心绞痛、高血压等患者的心律紊乱有显著作用，作用时间较长。副作用轻微，耐受性高。

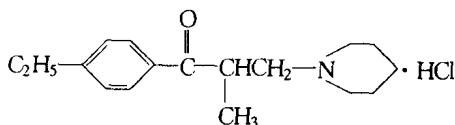
参考文献

- (1) 美国专利 3864487 (1975)
- (2) 陈昌柏等，医药卫业 NO: 7, 1 (1982)

(3) Danilo, P. et al, Europ J. Pharm, 45, 127 (1977)

1.2 乙哌立松盐酸盐

乙哌立松盐酸盐 (Eperisone hydrochloride) 的商品名为 Myonal, 化学名称为 4'-乙基-2-甲基-3-(1-哌啶基) 苯丙酮盐酸盐。分子式 $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$, 分子量 295.85。结构式为:

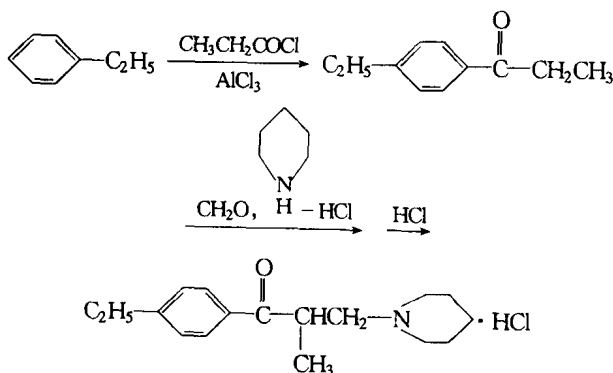


【产品性能】

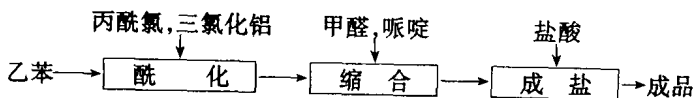
无色结晶。熔点 $170 \sim 172^{\circ}\text{C}$ 。本品为 β -氨基酮类中枢性肌肉松弛剂, 作用于中枢神经系统及血管平滑肌、扩张血管、改善血液循环。

【生产方法】

乙苯在无水三氯化铝催化下与丙酰氯发生酰化反应, 然后发生 Mannich 缩合得乙哌立松盐酸盐。



【生产流程】



【生产配方】

乙苯	89.0
丙酰氯	51.8
无水三氯化铝	150.0
哌啶	50.5
甲醛 (36%)	105.0

【生产工艺】**(1) 酰化**

将溶剂石油醚、乙苯和无水三氯化铝投入反应瓶, 搅拌、加热下滴加丙酰氯, 滴加完毕, 继续回流反应 2h, 反应液倾入冰盐酸中, 油相经回收石油醚及多余乙苯后, 减压蒸馏收集 112~114℃ 1.33kPa 馏分, 得对乙基苯丙酮, 收率 89.3%。

(2) 缩合

取新蒸馏哌啶 50.5g, 加入无水乙醇 50ml, 于低温下滴加浓盐酸至 pH 4~5, 减压蒸去乙醇然后加入无水乙醇 75ml, 对乙基苯丙酮 81.0g、36% 甲醛溶液 105g 及浓盐酸 2.5ml, 搅拌回流 8h 蒸去溶剂, 残留物溶于 10% 氢氧化钠溶液, 乙醚提取, 提液水洗, 干燥, 于冰水浴下通入氯化氢至 pH 2~3。滤出生成的固体, 用乙醇-丙酮重结晶, 得乙哌立松盐酸盐无色结晶 111.0g, 熔点 170~172℃。收率 65.7%。

【产品用途】

中枢性肌肉松弛药, 具有扩张血管、改善血液循环作用。

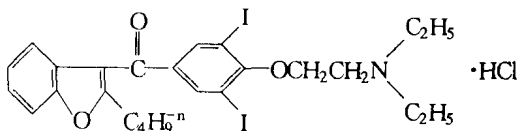
参考文献

- (1) 前联邦德国专利, 2458638 (1975)
- (2) 美国专利, 3995047 (1976)
- (3) 李科, 中国医药工业杂志, 25 (9): 392 (1994)
- (4) Wiberg, K.B., et.al. J. Am. Chem. Soc, 79: 3160 (1975)

1.3 乙胺碘呋酮

乙胺碘呋酮 (Amiodaronl) 又称安律酮 (Atlansil), 化学名

称为：2-正丁基-3-[3, 5-二碘-4-(2-二乙胺基乙氧基) 苯甲酰基] 苯并呋喃盐酸盐 (2-N-Butyl-3-[3, 5-diiodo-4-(2-diethylaminoethoxy) benzoyl] benzofuran hydrochloride)。分子式 $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ，分子量 681.82。结构式为：



【产品性能】

本品为类白色或米黄色结晶性粉末，几乎无臭、无味。易溶于氯仿，溶于乙醇，微溶于丙酮，几乎不溶于水。熔点 $153 \sim 158^\circ C$ 。

【生产方法】

(1) 对羟基苯甲酸法

