

1973~1978年

湖南医药工业研究所 药物研究成果项目一览

第 七 集

(内部资料·注意保存)

湖南医药工业研究所技术情报研究室编

1980年5月

目 录

磺 胺 类

1. 4-磺胺6-甲氧嘧啶新路线合成的研究…………… (1)
2. 对硝基甲苯合成 TMP 新路线的研究 …………… (4)

甾 体 激 素 类

3. 德萨美松工艺改进的研究…………… (8)

抗 肿 瘤 药

4. 二溴甜醇的合成研究…………… (11)
5. 阿糖胞甙盐酸盐新合成法的研究
(附: 环胞甙盐酸盐)…………… (14)

抗 肝 炎 药

6. 阿卡明的合成研究…………… (18)
7. 甜瓜蒂抗肝炎有效成分的研究…………… (22)

镇 痛 药

8. 镇痛利的合成研究…………… (25)

抗 癲 癇 藥

9. 抗癲癇的合成研究…………… (28)

鎮 咳 平 喘 藥

10. 草藥夜关门治療慢性氣管炎有效成分的研究…………… (31)
11. 草藥鐵包金治療慢性氣管炎有效成分的研究…………… (34)

驅 蟲 藥

12. 鶴草酚的全合成研究…………… (37)

抗 血 吸 蟲 病 藥

13. 治療血吸蟲病新藥硝硫氰胺的研究…………… (41)

抗 鈎 體 病 藥

14. 治療鈎端螺旋體病新藥——咪唑酸酯的研究…………… (45)

抗 菌 消 毒 藥

15. 鹽酸黃連素全合成的研究…………… (50)

消 毒 藥

16. 69-1型飲水消毒劑的研究…………… (52)

抗 吐 藥

17. 抗吐藥的研究…………… (55)

解 瘞 药

18. 罂粟碱的合成研究..... (57)

抗高原不适应症药

19. 灵芝耐缺氧有效成分的研究..... (60)

拟 肾 上 腺 素 药

20. 阿弗林的合成研究..... (62)

皮 肤 药

21. 补骨脂素的研究..... (66)

22. 8-甲氧基补骨脂素的合成研究..... (69)

蛇 伤 药

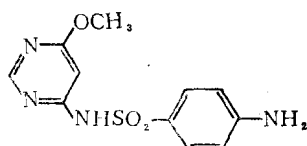
23. 蛇伤解毒剂抗眼镜蛇毒有效成分的研究..... (72)

4-磺胺6-甲氧嘧啶新路线合成的研究

【名称】 4-磺胺6-甲氧嘧啶, 4-Sulfanilamido-6-methoxy-pyrimidine

【异名】 DS-36, SMM, 制菌磺

【结构式】



【分子式及分子量】 $C_{11}H_{12}O_3N_4 = 280.24$

【主要性能和用途】 本品是一种广谱的抗菌性感染的长效磺胺药物, 是磺胺药物中抗菌能力较强的一种。据药理试验结果表明, 本品透过血脑屏障到达脑脊液中的浓度与SD相当。据临床报道, 用本品治疗疟疾的效果比周效磺胺好, 在治疗菌痢方面优于氯霉素, 治疗上呼吸道感染、泌尿道感染、阑尾炎、伤寒亦有显著疗效。

本品的优点是, 用量小, 每次0.5克; 服用方便, 每天一次; 毒性和副作用很小。

【研究工作目的】 本品的合成, 1963年曾经确定以丙二酸二乙酯为起始原料的技术路线(下称老路线), 由哈尔滨制药厂组织生产以来, 有如下几个问题:

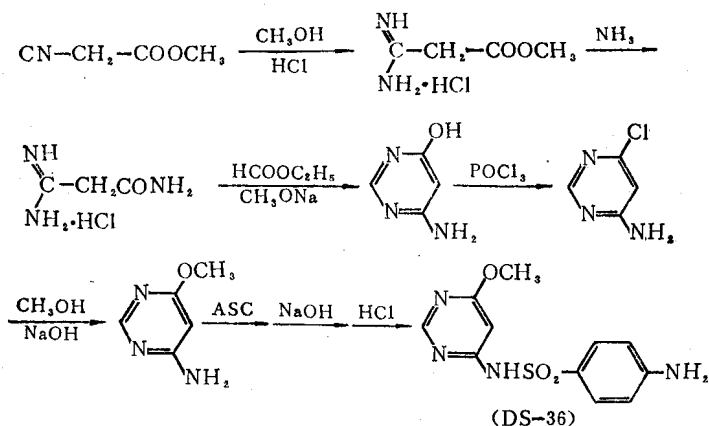
1. 生产过程中的中间体——双氯嘧啶易升华，强烈刺激生产工人的皮肤、眼睛。

2. 有两种原料（甲酰胺、二甲基甲酰胺）目前主要靠进口。

3. 生产中需要使用比较短缺、毒性较大的原料——二甲基苯胺、三氯乙烯等。

4. 最后一步甲氧基化反应需要加压。

为解决以上存在的问题，并提高生产技术水平，参考了国外资料，设计出以氰乙酸甲酯（或乙酯）为起始原料的合成路线：



【研究工作深度和达到的技术水平】

老工艺路线经过近十年来不断革新，总收率已达40%，原料成本为55元/公斤（按自产丙二酸二丁酯计）；新工艺路线用工业原料进行小试验的总收率达到42%，原料成本为40/公斤，经过中试放大，总收率为30%，原料成本为52元/公斤（均按自

产氰乙酸甲酯计)。新工艺路线还解决了下列问题:

1. 氯化反应一步, 革除了老路线中采用的毒性较大的二甲基苯胺和三氯乙烯。所得中间产物为一氯嘧啶, 对皮肤和眼睛均无刺激作用。

2. 不用老路线中的进口原料甲酰胺和二甲基甲酰胺。

3. 甲氧基化反应一步不需加压。

【协作单位】 开封地区孝义制药厂

【研究工作阶段完成日期】

1974年1月~12月完成小试验。

1975年10月~1977年3月完成中试放大试验。

【研究成果应用情况】 开封地区孝义制药厂已进行设计, 准备组织生产。

【专题负责人】 郑采华

【参加试验者】 徐云华 高维忠 张维瑛 郑采华

【主要参考文献】

1. 磺胺、抗菌素疗效调查组: 磺胺、抗菌素的性能和应用, 人民卫生出版社 (1973)

2. 哈尔滨制药厂: 新药介绍——制菌磺 (1974)

3. 特许公报(日本), 72, 27, 228; CA, 77, 88524 (1972)

4. 特许公报(日本), 67, 23, 025; CA, 69, 36164y (1969)

5. J Biol Chem, 181, 89 (1949); JACS, 82, 3145 (1960)

6. JACS, 2187 (1958)

7. JACS, 1302 (1961)

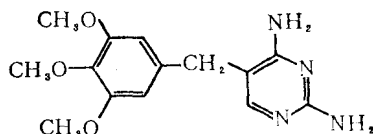
8. 药学杂志(日本), 1035 (1962)

对硝基甲苯合成TMP新路线的研究

【名称】 三甲氧苄氨嘧啶, TMP

【化学名】 [2,4-二氨基-5-(3',4',5',-三甲氧基苄基)]-嘧啶

【结构式】



【分子式及分子量】 $C_{14}H_{18}O_3N_4 = 290.33$

【主要性能和用途】 本品是近年发现的二氢叶酸还原酶抑制剂, 也是一个广谱抗菌剂, 抗菌谱与SD相似而作用较强。与磺胺药物联合应用时, 可使细菌的叶酸代谢遭到双重阻断, 使抗菌作用增强数倍至数十倍, 甚至产生较高的杀菌效果。本品和四环素、庆大霉素、多粘菌素等抗菌素联合使用也有增效作用。

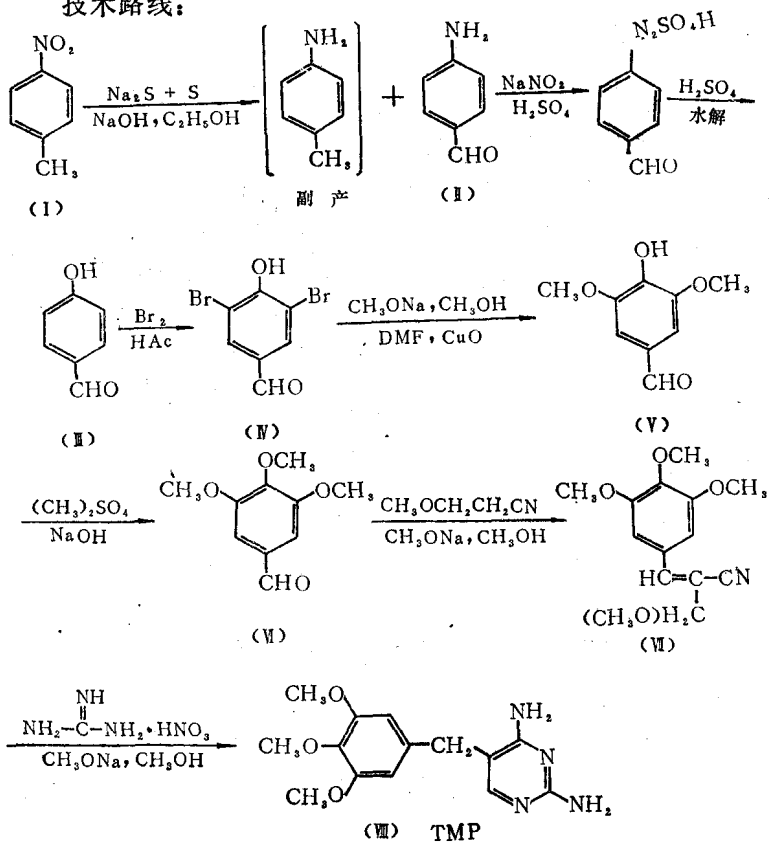
【研究工作目的】 我所于1970年完成以没食子酸为起始原料的TMP合成路线的研究。又于1974年研究成功以单宁酸代替没食子酸为原料的工艺改进。但是五倍子单宁酸资源较少, 不利于TMP的进一步扩大生产。因此TMP新合成路线的研究, 列为石油化学工业部1976年重点科研项目。

我所采用国内供应方便的对硝基甲苯为起始原料，进行了合成TMP的新路线的研究。

【协作单位】 东北制药六厂

【主要研究工作内容】 确定了以对硝基甲苯、硫化钠、硫、甲醇钠、二甲基甲酰胺为主要原料的合成TMP新工艺路线。

技术路线：



【研究工作深度和达到的技术水平】

1. 完成了以对硝基甲苯(I)为起始原料的合成TMP新路线的研究。考查了TMP关键中间体三甲氧基苯甲醛(VI)的收率：用工业原料试验，全程收率为22.5%；用试剂原料试验，全程收率为29.6%。熔点72~74℃，含量95%，质量符合生产工艺要求。

2. 与东北第六制药厂协作，进行了中型放大试验。中试各步反应收率达到或接近小试验水平，三甲氧基苯甲醛总收率为20%。小试验工艺条件基本符合中试工艺要求。

3. 经分别用中试和现场生产的三甲氧基苯甲醛于小试验制备TMP作对照，所得TMP成品质量，通过全检分析证明合格。由三甲氧基苯甲醛合成TMP收率，达到生产水平，为63.77%。证明此新路线的工艺和各中间体的质量能满足生产TMP的工艺要求。

4. 此新路线采用国内供应方便的对硝基甲苯为原料，避免使用目前生产采用的短线原料五倍子单宁酸和赤血盐，而原料成本与五倍子单宁酸路线相近，是 its 特点。但所需设备总吨位、生产人员、生产周期均约大一倍，动力消耗也较大，是其不足之处。

5. 研究了此新方法的“三废”处理和副产物回收利用问题，提出了解决的方法和措施。

【研究工作阶段完成日期】 1977年7月~12月完成小试验；1978年4月~6月完成中型放大；1978年7月~12月完成有害物质的“三废”处理和副产物的回收利用研究。

【研究成果应用情况】 完成中试。1979年5月在重庆召开全国TMP同品种经验交流、科研总结会议上，对此新路线作了总结。鉴于目前TMP产品销路还不够畅通，组织此新路线生产受到影响，故作为技术储备，目前未推广于生产。

【专题负责者】 徐嘉彦

【参加试验者】 骆嘉陵 高维忠

【主要参考文献】

1. 湖南医药工业研究所：TMP工艺改进试验总结，(1975)
2. 湖南医药工业研究所：由5-溴 香 兰醛直接甲氧基化制备丁香醛及三甲氧基苯甲醛试验总结，(1977)
3. Org Syn, vol 4, p 131
4. JCS, 4 (1944)
5. 有机合成用化学试剂 (英文)
6. CA, 57, 13687d (1962)
7. Org Syn, vol 3, p 130
8. A Text-Book of Practical Organic Chemistry, p 158
9. Handbuch der Organischen Chemie, 8, 82. I, 75
10. Japan, 75,08,067 (1975); CA, 83, 113955 (1975)
11. 余孟杰：无机化学制备

注：我所郑桂英、钟元新两同志参加了“三废”处理研究，东北第六制药厂林绍宾等八位同志共同进行中试。

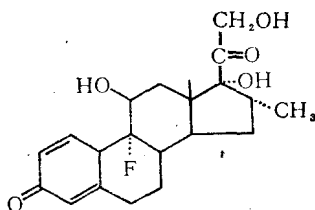
德萨美松工艺改进的研究

【名称】 德萨美松, Dexamethasone

【化学名】 9 α -氟-16 α 甲基泼尼松龙

9 α -fluoro-16 α -methylprednisolone

【结构式】



【分子式及分子量】 $C_{22}H_{29}FO_6 = 392.5$

【主要性能和用途】 德萨美松 (Dexamethasone) 是一种高效含氟皮质激素类药品。对胶原病类疾病如风湿热、风湿性关节炎、风湿性心脏炎、红斑性狼疮、结节状动脉周围炎、皮炎、动脉硬化等均有良好治疗作用。副作用较小。在国内外广为使用。

【研究工作目的】 德萨美松在六十年代中期已由我所研究成功并投入生产。七十年代初,发现在生产中所使用的一种原料——亚硝基甲基脲是很强的致癌物质。为了保障生产工人的健康和进一步扩大生产,根据工厂提出的要求,我所与天津制

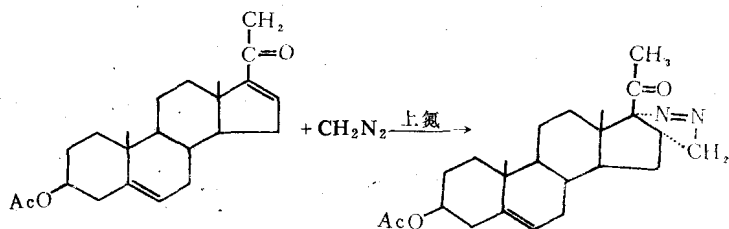
药厂共同进行了研究。

【负责单位】 湖南医药工业研究所

【协作单位】 天津制药厂

【主要研究工作内容】 经过几种发生重氮甲烷方法的试探，最后采用二氯卡宾与水合肼作用的相转移反应，取代亚硝基甲基脒。

基本路线：



△^{5,16}-双烯醇酮酯酸酯

吡啦唑啉化合物再经15步
合成德萨美松

注：PTC—相转移催化剂，本工艺中用三乙基苄基氯化铵。

用相转移法发生重氮甲烷，以及重氮甲烷与双烯醇酮的反应，是在同一反应器中进行。在研究工作中考察了不同的反应温度、原料配比、碱浓度、催化剂用量等工艺条件。

【研究工作深度和达到的技术水平】 由双烯醇酮制备吡啦唑啉化合物（上氮），100克投料规模，重量收率达到99%。再经脱氮、环氧、乙酰化三步重量收率为75~79%，与老工艺的相当。100升罐（4公斤投料）上氮收率最高达到95.5%，四步

连乘收率最高为70%。

【研究工作阶段完成日期】 1978年9月

【研究成果应用情况】 已在天津制药厂进行放大试制。

【专题负责人】 蔡永昆

【参加试验者】 顾健美 王次威

【主要参考文献】

1. Dennis T Sepp, et al; Tetrahedron Letter, **34**, 2983 (1974)
2. 朱淬砺: 医药工业, №4~5, 5 (1977)
3. Staudiger, Kupfer; Ber, **45**, 501 (1912)

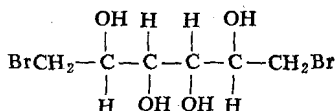
二溴甜醇的合成研究

【名称】 二溴甜醇

【异名】 二溴卫矛醇

【化学名】 1,6-二溴-1,6-二脱氧甜醇

【结构式】



【分子式及分子量】

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_4 = 307.99$$

【主要性能和用途】 本品为合成的烷化剂类抗癌药。化学结构与二溴甘露醇 (DBM) 相似, 但其抗癌作用较DBM强, 而毒性较小。本品为白色粉末。难溶于水。小鼠半数致死量 (LD_{50} , 腹腔注射) 为500mg/kg。主要用于治疗慢性粒细胞白血病, 对何杰金氏病、上呼吸道癌、肺癌等也有一定疗效。口服给药, 成人剂量为150~300毫克/天, 一个月为一疗程, 毒性较小, 易为患者接受。

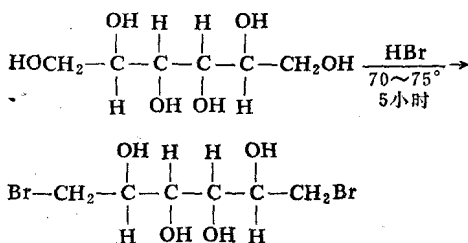
【研究工作目的】 本品与同类型药物相比, 疗效较好, 毒性较小, 合成工艺简便, 进行小量合成, 提供临床试用。

【协作单位】 浙江医科大学附属第一医院

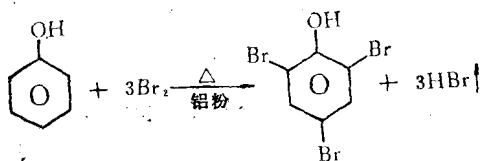
【主要研究工作内容】 以甜醇为原料, 用饱和的HBr水溶

液于封管中进行溴化反应，制备二溴甜醇。对反应条件作了初步考察。

技术路线：



附：HBr制备：



【研究工作深度和达到的技术水平】 在实验室条件下制备了500克样品供临床观察。二溴甜醇收率(对甜醇计)平均60%。

【研究工作阶段完成日期】 1972年7月~1973年1月完成小试验试制。

【研究成果应用情况】 本品经浙江医科大学附属第一医院用于治疗25例肺癌，统计中能作疗效评价者10例，其中二例取得疗效，表现为病灶缩小，症状缓解。有效率为20%，副作用较小。

【专题负责人】 胡圣榆

【参加试验者】 胡圣榆 许善庆 曾祥庚

【主要参考文献】

1. Lás glo Institoris, et al, Arzneim-Forsch, 17 (2), 145 (1967)
2. B. Kellner, et al, ibid, 17 (8), 1037 (1967)
3. N. C. Anderws, et al, Cancer Chemotherap Rep, 55(1), 61~65 (1971)
4. 浙江医科大学附属第一医院: 1974年《年报》, 第39页