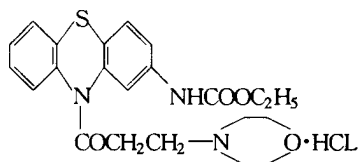


# 第一章 合成药物

## 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) phenothiazin-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：

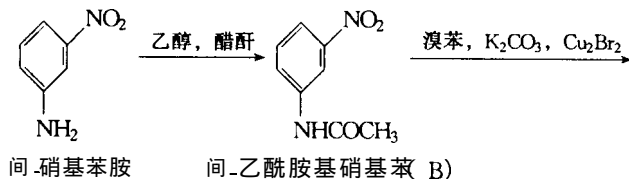


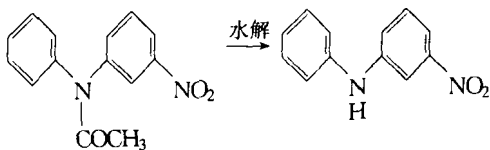
### 【产品性能】

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。

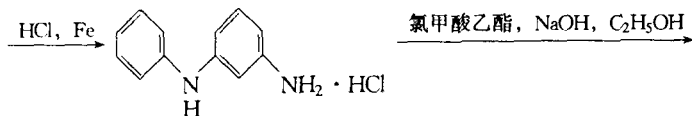
### 【生产方法】

以间-硝基苯胺为原料，与乙酐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。

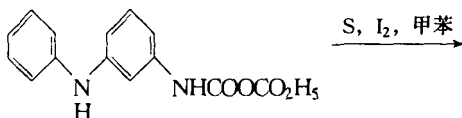




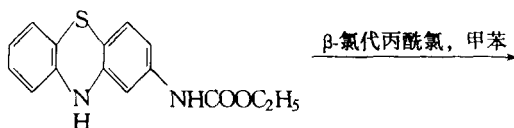
N-乙酰基-3-硝基二苯胺 (C)      3-硝基二苯胺 (D)



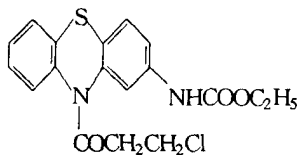
3-氨基二苯胺盐酸盐 (E)



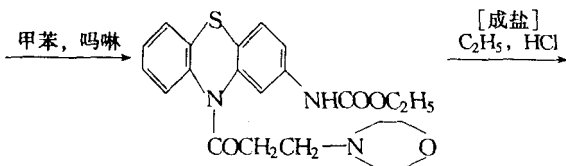
3-氨基二苯胺甲酸乙酯 (F)



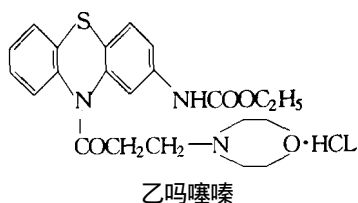
吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (G)



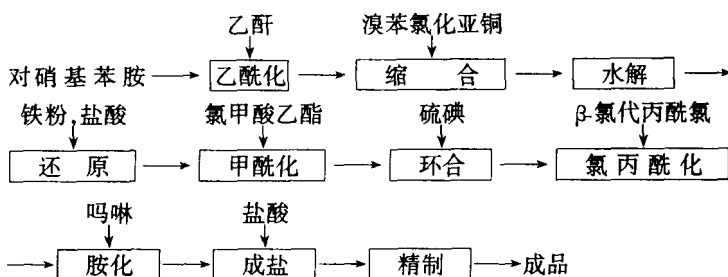
10-(β-氯丙酰基)吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (H)



10-(β-吗啉丙酰基)吩噻嗪-2-氨基甲酸乙酯 (I)



### 【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℃；用水精制台，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

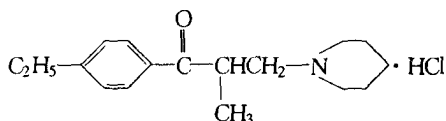
(1) 美国专利 3864487 (1975)

(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:

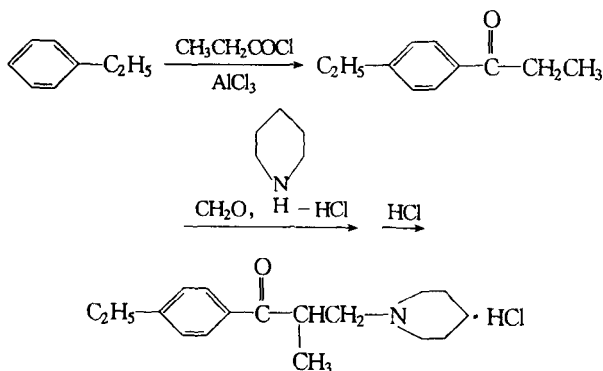


### 【产品性能】

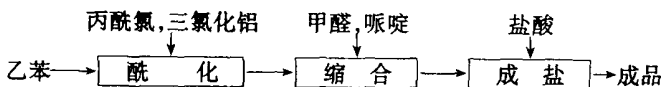
无色结晶。熔点  $170 \sim 172^{\circ}C$ 。本品为  $\beta$ -氨基酮类中枢性肌肉松弛剂, 作用于中枢神经系统及血管平滑肌、扩张血管、改善血液循环。

### 【生产方法】

乙苯在无水三氯化铝催化下与乙酰氯发生酰化反应, 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。

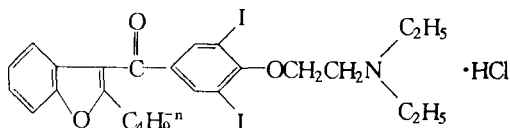
#### 参考文献

- (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〕 benzofurane hydrochloride)。分子式  $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ，分子量 681.82。结构式为：

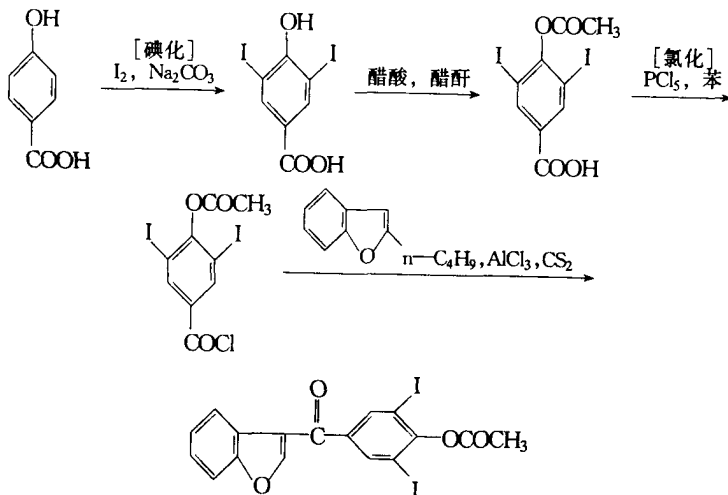


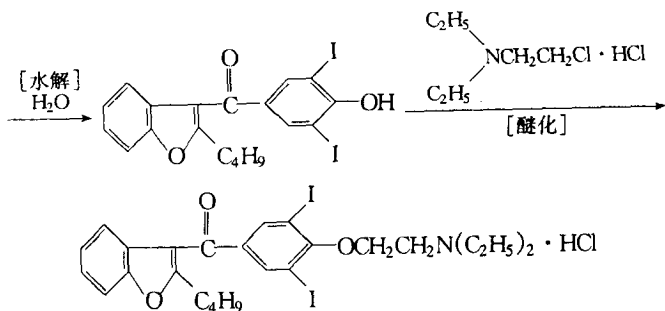
### 【产品性能】

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  $153 \sim 158^\circ C$ 。

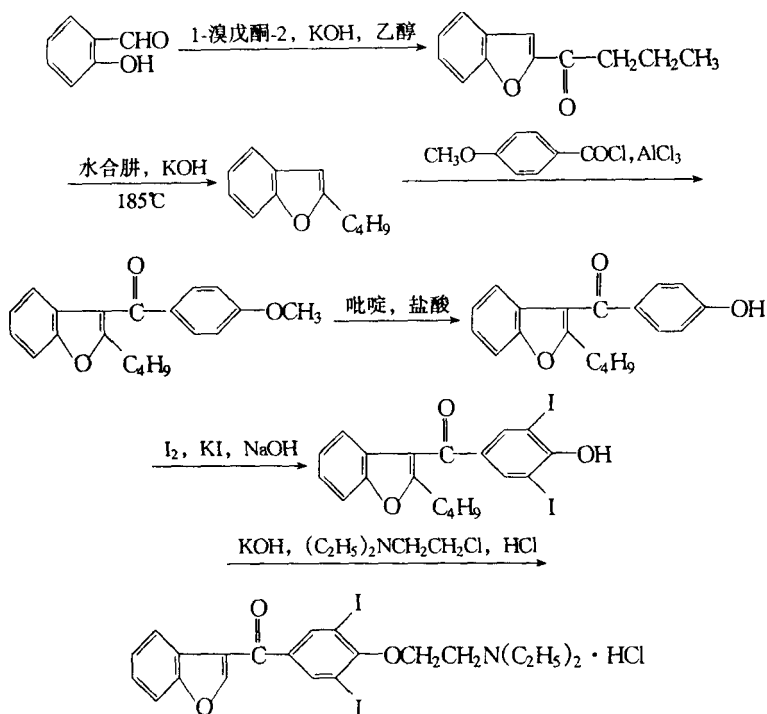
### 【生产方法】

#### (1) 对羟基苯甲酸法





## (2) 水杨醛法



这里介绍第二种方法。



馏分。得酰化产物 133.0g ,收率 72%。

#### (4) 水解

在装有回流冷凝器、温度计，搅拌器的三颈瓶中加入 2-丁基-3-(对-甲氧基苯甲酰基)苯并咪喃 77g, 盐酸吡啶 154g, 加热至 210℃ 并通入干燥氮气，回流 1.5h，倾入 0.5mol/L 盐酸 770ml，充分搅拌后用苯提取，再以 1% 氢氧化钠液提取苯液，提取液以盐酸中和，得去甲基物粗品 76g，熔点 112~115℃，粗品以醋酸精制，得精品 58g，收率 80%，熔点 118~120℃。

#### (5) 碘化

2-丁基-3-(对-羟基苯甲酰基)苯并咪喃 110g 用 5.5% 氢氧化钠水溶液 300ml 在 50~60℃ 溶解后加水稀释 (pH = 10.5~11)。另将碘 210g 和碘化钾 210g 溶于 620ml 水中，在搅拌下于 25~30 滴入反应液，约 0.5h 滴完，pH 为 7 左右，以 10% 氢氧化钠调节反应液 pH 为 8.5 左右，反应为 3h，过滤得黄色沉淀，沉淀物加浓盐酸 52ml，5% 亚硫酸氢钠 300ml，水 3ml 搅拌 1.5h，室温放置 10h，过滤，精品用乙酸乙酯洗涤精制，得碘化物 170g，收率 85%。碘含量 48.5%~49%，熔点 142~144℃。

#### (6) 醚化

在三颈瓶中加入苯 200ml 碘化物 27g (在氢氧化钾醇溶液中先制成钾盐) 在 50 加二乙胺基氯乙烷 8.3g 后回流 3h，冷却滤去生成的氯化钾，加稀盐酸调节至 pH = 1~2，分出苯层，减压蒸除苯后加入丙酮 100ml，析出结晶，再用异丙醇重结晶，即得乙胺碘咪酮 24g，收率 70%，熔点 153~158℃。

#### 【产品用途】

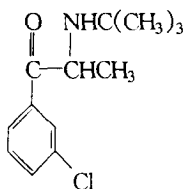
本品具有抗交感神经兴奋及抗肾上腺素能的作用，能显著降低房室传导速度和延长动作电位时间。临床上对室心早搏、室性心动过速和心室颤动等心律失常有良好的疗效。可用于阵发性室上性心动过速及心房扑动或颤动，恢复至窦性心律。亦可用于伴有充血性心力衰竭和急性心肌梗死的心律失常症。

### 参考文献

- (1) 《世界精细化工手册》，化学工业部科技情报所，P453 (1986)
- (2) British Heart Journal, 37, 856 (1975)
- (3) 法国专利 1339389
- (4) 美国专利 3248401
- (5) 胡钰琴，周慧莉，医药工业，(2) 1 (1980)

## 1.4 丁胺苯丙酮

丁胺苯丙酮 (Bupropion) 又称特丁氨基乙基间氯苯基甲酮。分子式  $C_{13}H_{18}ClNO$ ，分子量 239.7。结构式为：

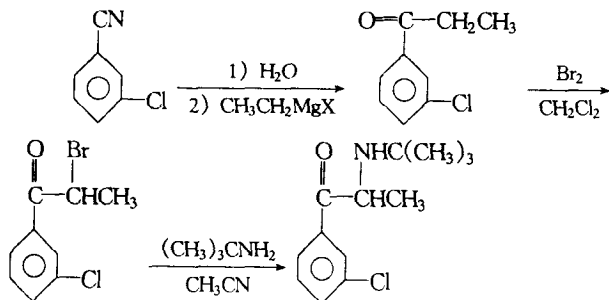


### 【产品性能】

淡黄色油状物。沸点  $52^\circ\text{C}$  ( $0.005 \times 133.3\text{Pa}$ )。溶于甲醇、乙醇、丙酮、乙醚苯。易吸潮分解。其盐酸盐熔点  $233 \sim 234^\circ\text{C}$ 。

### 【生产方法】

由间氯苯腈与乙基溴化镁发生格式反应制得间氯苯基乙基甲酮，然后溴化，再与特丁胺基胺化得到：



### 【主要原料】

间氯苯甲酰 甲醇 特丁基胺	乙基溴化镁 三氯甲烷	溴	乙醚 乙腈
---------------------	---------------	---	----------

### 【生产工艺】

#### (1) 间氯苯基乙基甲酮的制备

在搅拌和冷却下向乙基溴化镁 (2L, 3mol) 中加入间氯苯腈 (688g, 5mol) 的乙醚 (2.5L) 溶液。加热, 缓缓回流 5h。反应混合物用冷的稀盐酸水解, 蒸馏出乙醚, 水溶液在 90 加热水 1h。然后将烧瓶冷却并加晶种, 过滤, 冷水洗涤, 用甲醇重结晶, 得间氯乙基苯基甲酮 750g, 熔点 39~40℃。

#### (2) 间氯苯基- $\alpha$ -溴乙基甲酮的制备

将上一步生成物 (698g, 4.15mol) 溶于 3L 二氯甲烷中, 加活性炭与硫酸镁混合搅拌 2h, 过滤。在搅拌下向滤液中加入 662g (4.15mol) 溴的二氯甲烷 (1L) 溶液。当溴的颜色完全褪去时, 真空蒸发除去溶剂, 得间氯苯基- $\alpha$ -溴乙基甲酮。

#### (3) 丁胺苯丙酮盐酸盐的制备

将上述制得的间氯苯基- $\alpha$ -溴乙基甲酮 (脱溶后的油性残液) 溶于 1 300ml 乙腈中, 保持在 32℃ 以下, 加入 733g 特丁胺的 1 300ml 乙腈溶液。反应混合物放置过夜。然后将其分配在 4 200ml 水和 2 700ml 乙醚中, 水层用 1 300ml 乙醚进一步提取。合并乙醚液, 用 4 200ml 水洗涤, 加入盐酸至水层的 pH 为 9, 分出水层, 用 500g 冰和 324ml 浓盐酸一起搅拌, 分离出乙醚层, 用 200ml 水和 50ml 浓盐酸洗涤。将 2 次分得的酸层合并, 真空浓缩至出现结晶, 溶液冷却至 5℃, 过滤, 抽干, 用丙酮洗涤。最后用 3L 异丙醇和 800ml 无水乙醇的混合物重结晶, 得丁胺苯丙酮盐酸盐。

### 【产品用途】

抗忧郁药。

## 1.5 三甲氧喹

### 【产品性能】

三甲氧喹化学名为 4-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)吗啡啉，白色结晶，熔点 119~121℃，微溶于水、乙醇。抗焦虑药，为一种镇静性安定剂。它的化学结构类似于南美仙人掌毒硷，能减弱紧张和焦虑。其优点在于对病人的活动无明显的抑制作用，如对运动神经系统、全身性血压和呼吸均无明显影响。临床用于伴有恐惧、紧张和情绪激动的精神神经症状。本药适用于儿童的行为障碍。对于带有神经质症状群的患者，是消除兴奋的有效药物。在精神病临床治疗上，可作为一种维持治疗用药。本药是一个优良的镇静剂。

### 【主要原料】

没食子酸

硫酸二甲酯

亚硫酸氯

1,2-二氯乙烷

吗啡啉

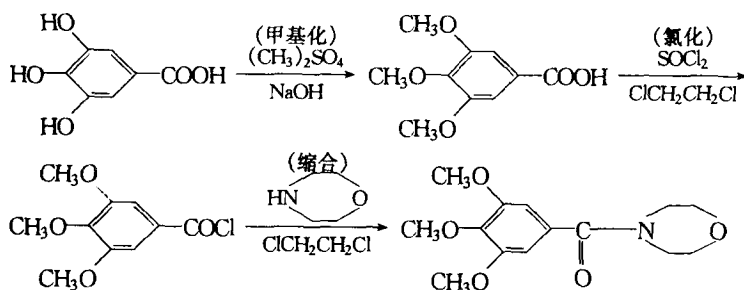
氢氧化钠

乙醇

盐酸

### 【生产方法】

没食子酸经甲基化、氯化后缩合得到三甲氧喹。



### 【生产工艺】

(1) 3,4,5-三甲氧基苯甲酸的制备

将没食子酸 110g，硫酸二甲酯 268g 与水 1 000ml 置于 2L 二

口瓶中，缓缓加 30% 氢氧化钠溶液 380ml，在 30~35℃ 反应 20min，40~45℃ 反应 10min，然后加热回流 1h。续加硷液 50ml，回流 2h。再加硷液 40ml 并回流 1h。冷却后用稀盐酸中和，过滤，即得粗品，收率 97%，熔点 168~170℃。

### (2) 三甲氧喹的制备

将 3, 4, 5-三甲氧基苯甲酸 10.6g 二氯乙烷 20ml 置于反应瓶中，在搅拌下加入亚硫酸氢 20ml，在 80~83℃ 回流反应 6h，减压抽去过量的氯化亚砷和二氯乙烷。冷至室温后另加二氯乙烷 15ml 搅拌溶解，冷至 0℃ 以下，滴加吗啡啉 6.5ml（温度控制在 0℃ ± 5℃），加毕，在常温下反应 1h，继用冰浴冷至 0℃ ± 5℃。以 10% 氢氧化钠溶液调至 pH7.5~8.0，常温反应 1h 再升温回流 0.5h，减压除去过量的二氯乙烷和吗啡啉，放置结晶，过滤得粗品，用 3 倍量 95% 乙醇重结晶，干燥得白色结晶，收率 62.7%，熔点 119~121℃。

### 【产品用途】

镇静安定剂，抗焦虑药。

## 1.6 天麻素

### 【产品性能】

安定镇静药天麻素（对羟甲基苯-β-D-葡萄糖吡喃糖甙）为近年来由中药天麻中分离而得的主要有效成分之一。为白色结晶性粉末，无臭，味苦。易溶于甲醇、水，溶于乙醇，不溶于氯仿。熔点 151~155℃，比旋光度 -66~-69°。

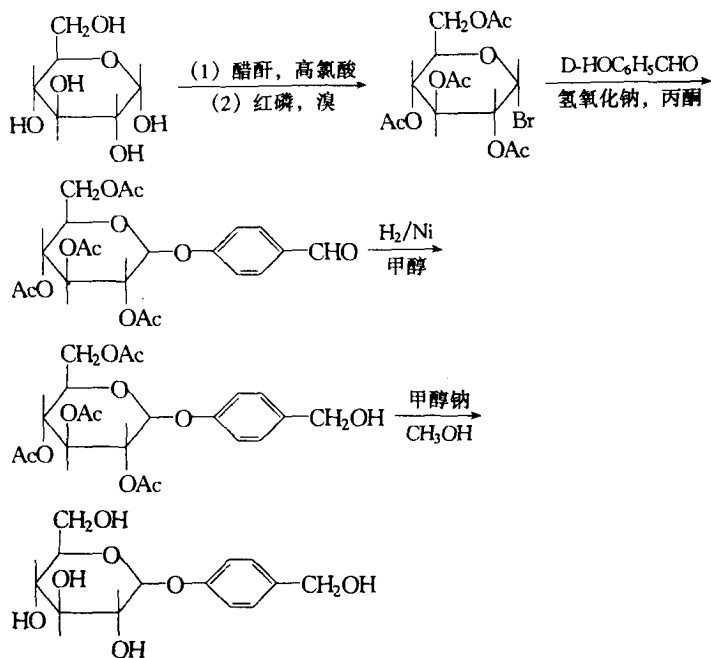
### 【主要原料】

葡萄糖 醋酐 对羟基苯甲醛 丙酮 溴氢气 甲醇 甲醇钠 高氯酸 红磷 活性镍氯仿

### 【生产方法】

天麻素为葡萄糖苷，通常以葡萄糖为原料，经乙酰化，溴代，缩合，四氢硼钾还原，二次乙酰化，醇解等 6 步反应制得天

麻素，总收率 24% (对溴代四乙酰葡萄糖计) 这里介绍一种改进的工艺，用氢化还原代替四氢硼钾还原，如此可省去一步二次乙酰化和中间体四乙酰天麻甙的分离，简化了工艺，收率提高到 31.8%。反应方程式如下：



### 【生产工艺】

#### (1) 溴代四乙酰葡萄糖的制备

于反应瓶内加入酞酐 400ml、高氯酸 2.4ml，外用冰水冷却，在搅拌下缓缓加入葡萄糖 100g，反应 0.5h，然后加入红磷 16g，缓缓滴加溴 60ml 和水 36ml，继续反应 3h 左右。反应毕，将反应物倾入冰水中，即得溴代四乙酰葡萄糖粗品，经洗涤，滤干后测定水分，供下步投料。

#### (2) 缩合物的制备

将上述溴代物溶于 800ml 左右的丙酮中；另将对羟基苯甲醛

85g溶于81ml 26%氢氧化钠溶液中。然后将2种溶液合并，反应12h左右。反应毕，蒸去丙酮即得缩合物粗品，用乙醇重结晶得缩合物78.3g，收率34.27%（以葡萄糖计）；熔点144~146.5℃。

### (3) 天麻素的制备

将缩合物18g，乙醇160ml置于500ml氢化釜中，加入活性镍（W<sub>6</sub>型）4g，于0.5MPa压力下进行氢化反应。待吸氢完全后，过滤、滤去催化剂（可继续套用），在反应液中加入1%甲醇钠3.2ml，放置过夜。次日，经处理得天麻素粗品，用甲醇氯仿重结晶即得白色针状结晶天麻素10.9g，收率92.8%；熔点154~155℃。

#### 【产品用途】

用作安定镇静药。

## 1.7 贝诺酯

#### 【产品性能】

贝诺酯又名扑炎痛，苯乐来，化学名为2-乙酰氧基苯甲酸-4-乙酰氨基苯酯。分子式为C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>，分子量313.3。该品为白色结晶性粉末。熔点175~176℃。易溶于热醇，不溶于水。

#### 【生产配方】

乙酰水杨酸（质量，份）	80.0
五氯化磷	100.0
对乙酰氨基苯酚	65.0
氢氧化钠	适量

#### 【生产方法】

乙酰水杨酸（阿司匹林）与五氯化磷发生酰氯化后，生成的乙酰水杨酰氯再与乙酰氨基苯酚发生酯化得到贝诺酯。韩长日曾以水杨酸和对硝基苯酚为原料，经酯化、还原、乙酰化，合成贝诺酯（具体参见《精细石油化工》1994（1）：45）。

### 【生产工艺】

(1) 取 80g 乙酰水杨酸和 200ml 石油醚，加五氯化磷 100g，投入装有回流冷凝器的反应瓶中，在水浴上加热反应。在减压下除去石油醚以及三氯氧磷和氯化氢。升温到 100℃ 以上改用石蜡浴加热，减压至  $12\sim 15\times 133.3\text{Pa}$  溢出乙酰水杨酰氯，系透明液体，冷却后成白色结晶。

(2) 在反应瓶中加入乙酰水杨酰氯 75g，在 10~15℃ 时，0.5hmin 内加入对乙酰氨基苯酚（扑热息痛）65g 与 20% 氢氧化钠 125ml 的悬浮液，激烈搅拌，并调整 pH 至 10。加毕，继续搅拌 0.5h，放冷，有白色结晶析出。过滤，用水洗涤，在乙醇中重结晶，熔点 175~176℃。

### 【产品用途】

本品为阿司匹林与扑热息痛的酯化产物，系一新型的消炎、解热、镇痛、治疗风湿病的药物。不良反应较阿司匹林小，病人易于耐受。口服后在胃肠道不被水解，易吸收并迅速在血中达到有效浓度。主要用于类风湿性关节炎、急慢性风湿性关节炎、风湿痛、感冒发烧、头痛、手术后疼痛、神经痛等。

### 参考文献

- (1) Span. 410516; 444802
- (2) CN. 85109571
- (3) 韩长日，精细石油化工，(1): 45 (1994)
- (4) Ger. Offen. 2402231

## 1.8 心得舒

### 【产品性能】

心得舒分子式为  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ ，分子量为 285.8。该品为白色结晶或结晶性粉末，无臭、无苦味，可使舌头有麻木感。易溶于水、乙醇，难溶于丙酮，几乎不溶于乙醚。熔点 107~112℃。