

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志



2018-11  
第49卷·第11期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



## 关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣  
您可信赖的供应商

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn)

Colorcon®



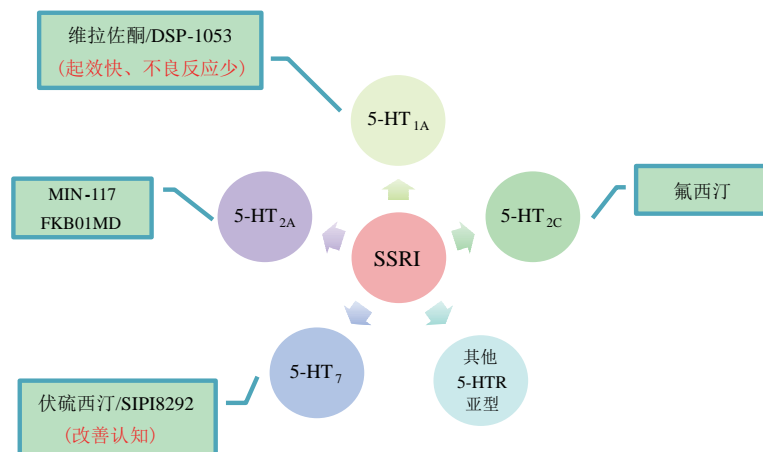
主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



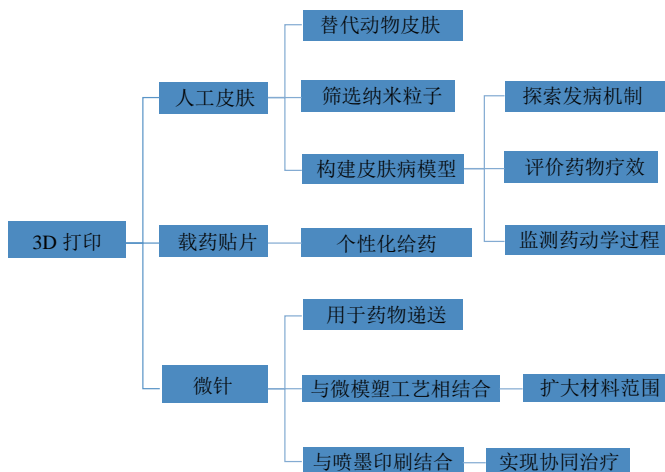
微信号: cjph-cjph

## · 专论与综述 ·

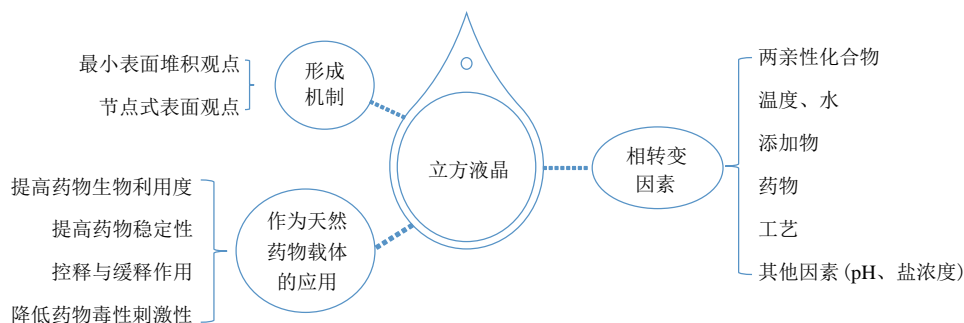
- 1481** 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展……………谷正松, 李建其\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



- 1492** 3D 打印技术在透皮领域的研究进展……………杨雅丽, 童想柳, 边 琼, 罗华菲\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002

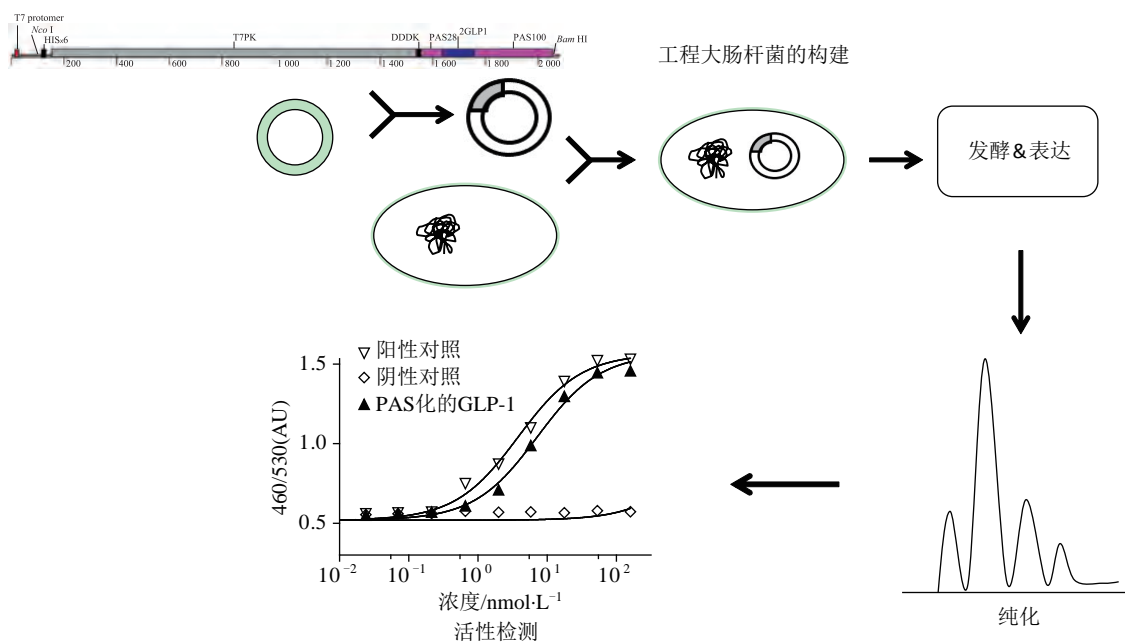


- 1500** 立方液晶作为天然药物载体的研究进展……………徐玲霞, 申宝德, 金 晨, 朱卫丰\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



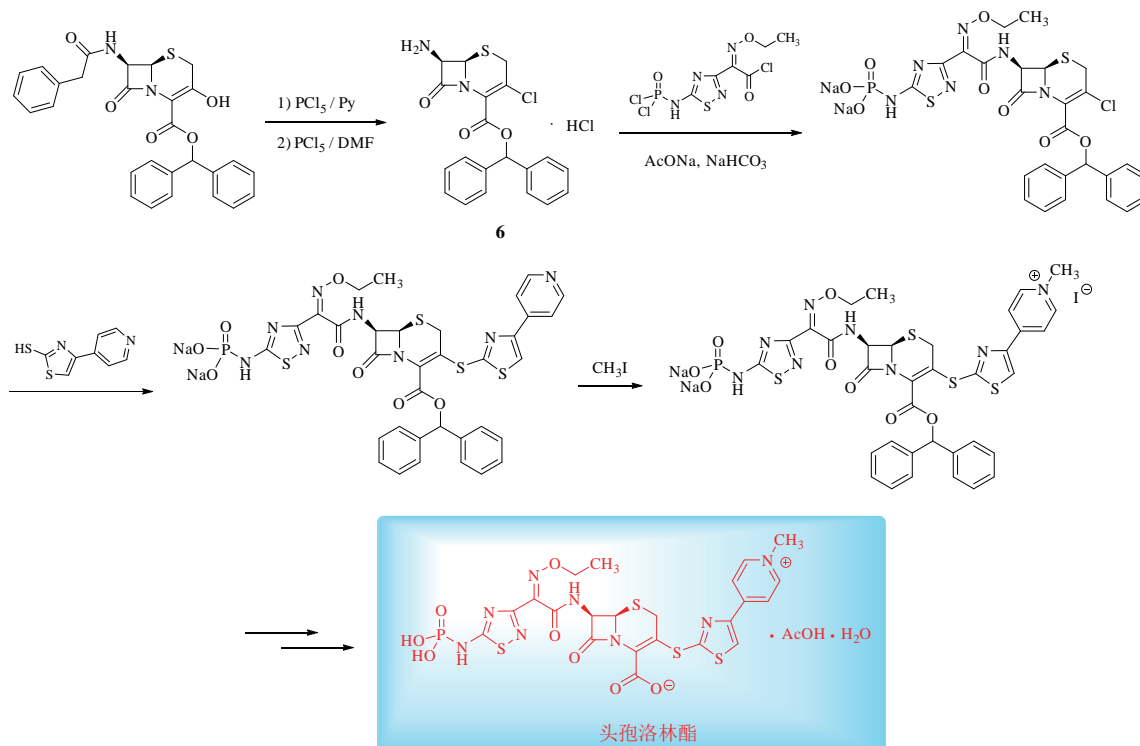
# 1508 GLP-1 融合蛋白的表达、纯化及其初步活性分析.....姜旻旻, 黄宗庆, 马 洁, 冯 军\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004



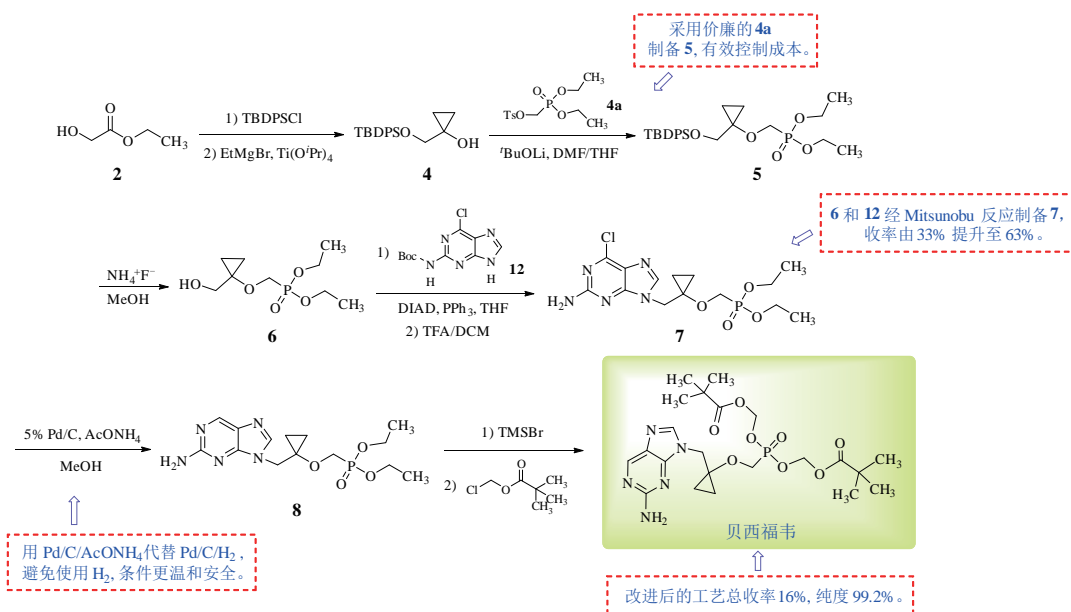
# 1518 头孢洛林酯的合成新工艺.....郭新亮, 张乃华, 鲍广龙, 张仲奎, 张贵民\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

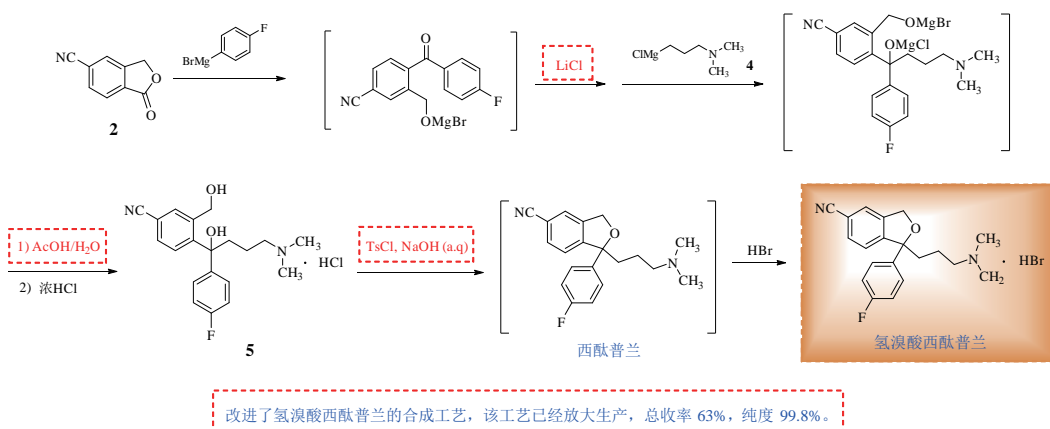


采用新工艺合成了头孢洛林酯，纯度99.56%，总收率34.8%，本工艺已经过中试验证。

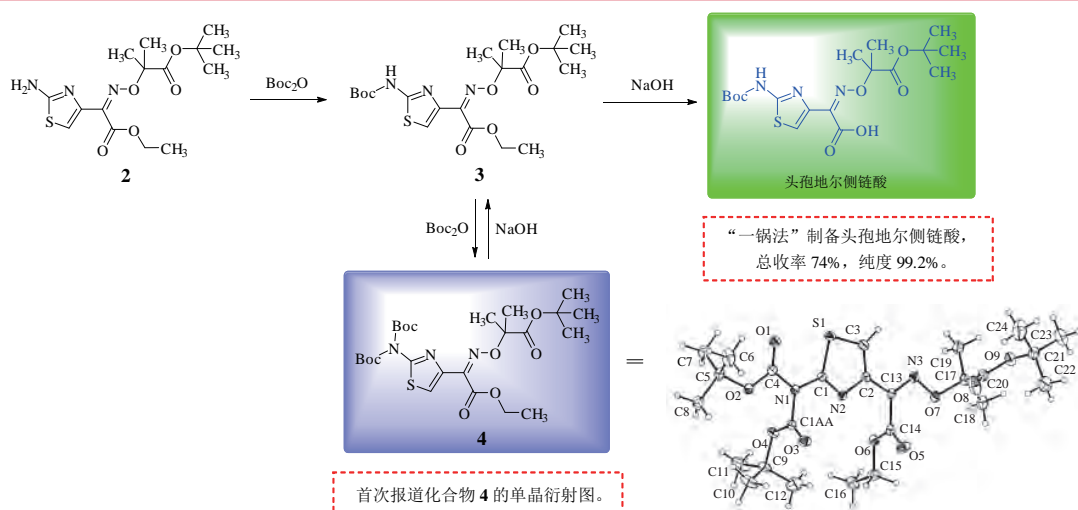
**1524 贝西福韦合成工艺改进**.....吴 阳, 廖国超, 郝玲花, 王鹏程, 孙平华\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



**1530 西酞普兰氢溴酸盐的工艺改进**.....黄文锋, 余文龙, 胡佳兴, 张 剑\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007

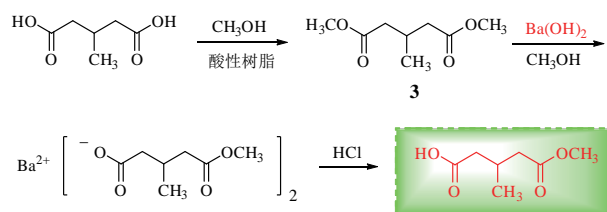


**1534 头孢地尔侧链酸的合成**.....唐志勇, 阳学文, 卢凯恺, 毛侦军  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008



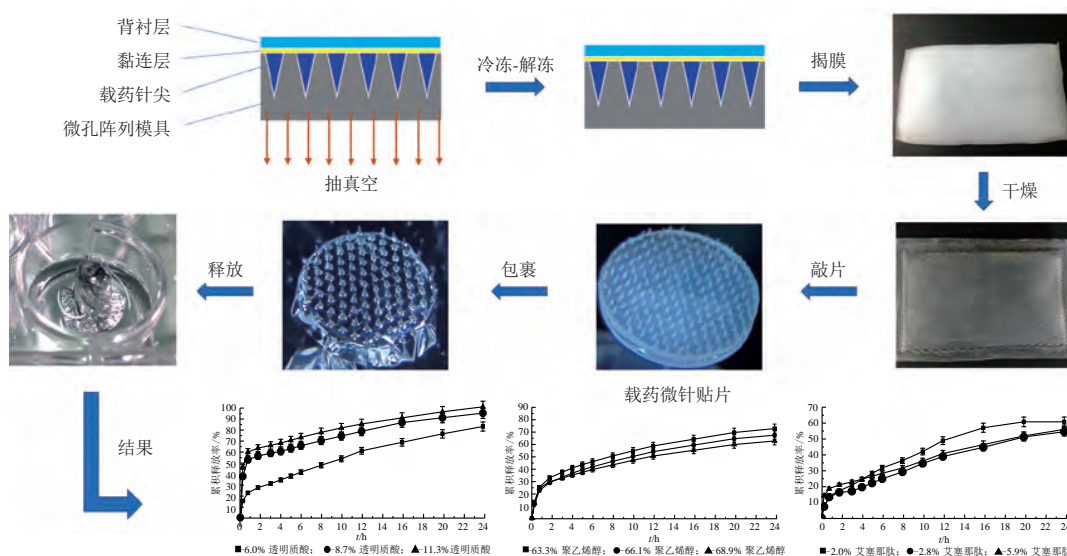


1538  $\beta$ -甲基戊二酸单甲酯的合成.....赵丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

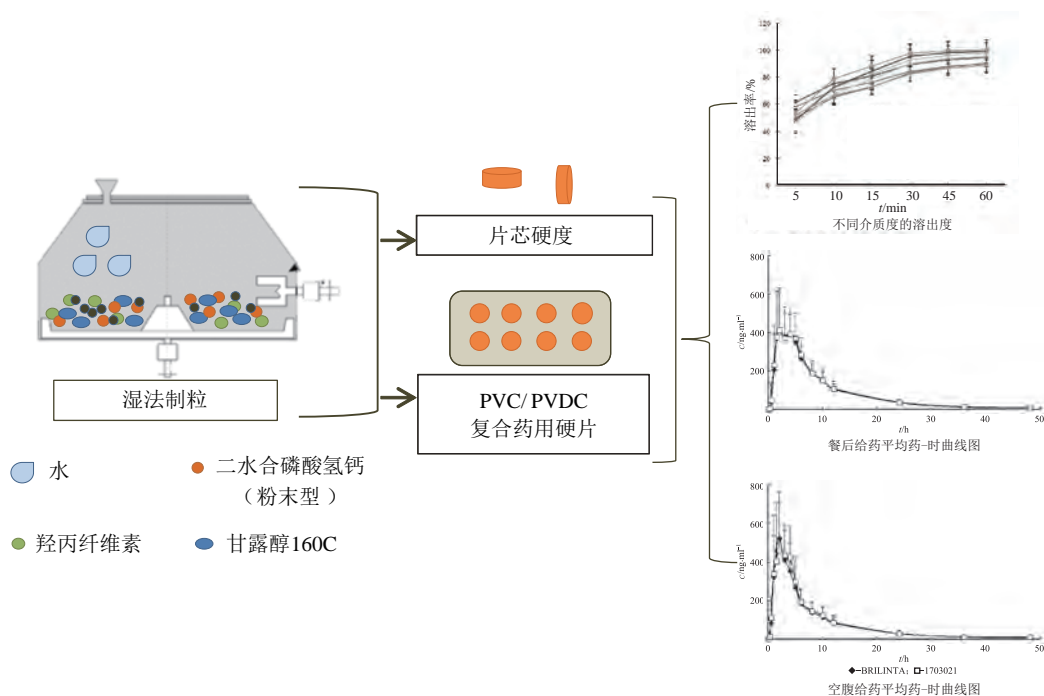


利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应，开发了一条合成  $\beta$ -甲基戊二酸单甲酯的新路线，总收率 90.3%。此工艺已经过中试验证。

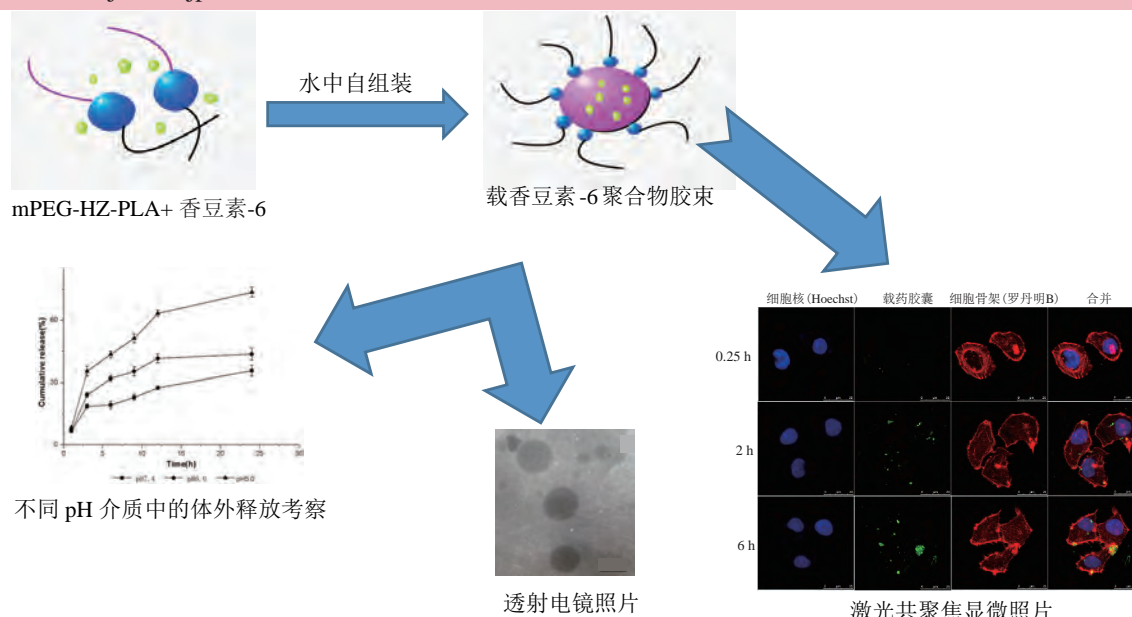
1541 艾塞那肽相转化微针的制备及处方优化.....朱嗣文, 刘 锋, 吴 飞, 金 拓\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



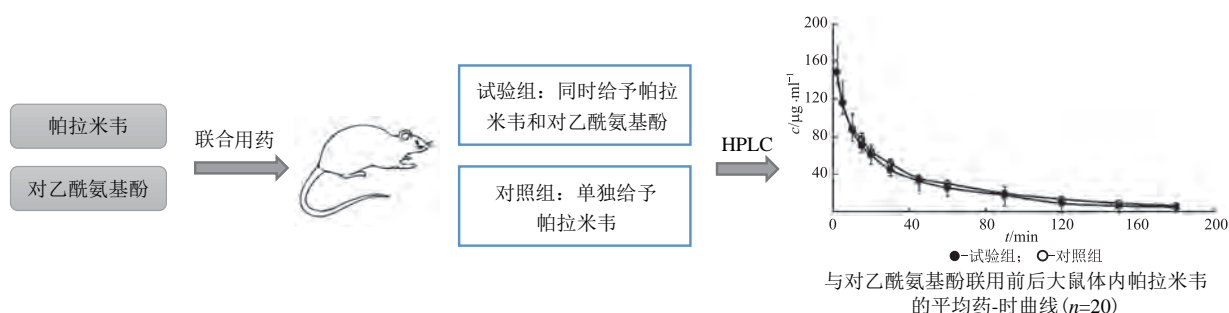
1548 替格瑞洛片处方工艺考察及其人体生物等效性.....刘 双, 屈 芮, 唐 云, 朱永强\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



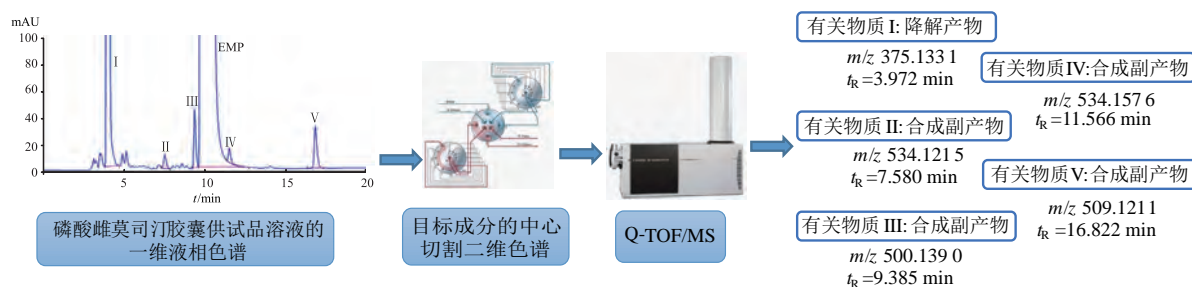
**1559** 包载荧光探针香豆素-6的pH敏感型聚合物胶束的制备与评价.....赵善科, 尹美林, 郑 岩, 史淑丹, 孙玉琦\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



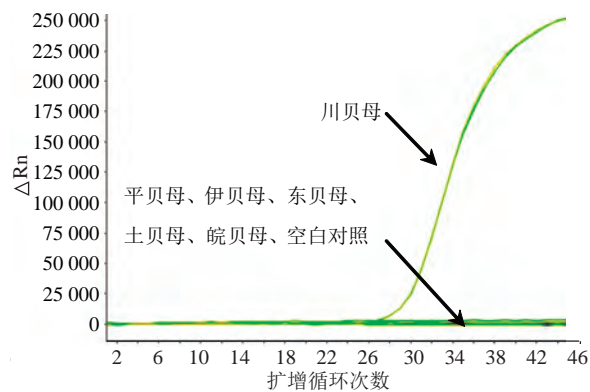
**1567** 对乙酰氨基酚对帕拉米韦在大鼠体内药动学的影响.....赵晓娟, 黄博雅, 刘秀菊, 赵永红, 张志清\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



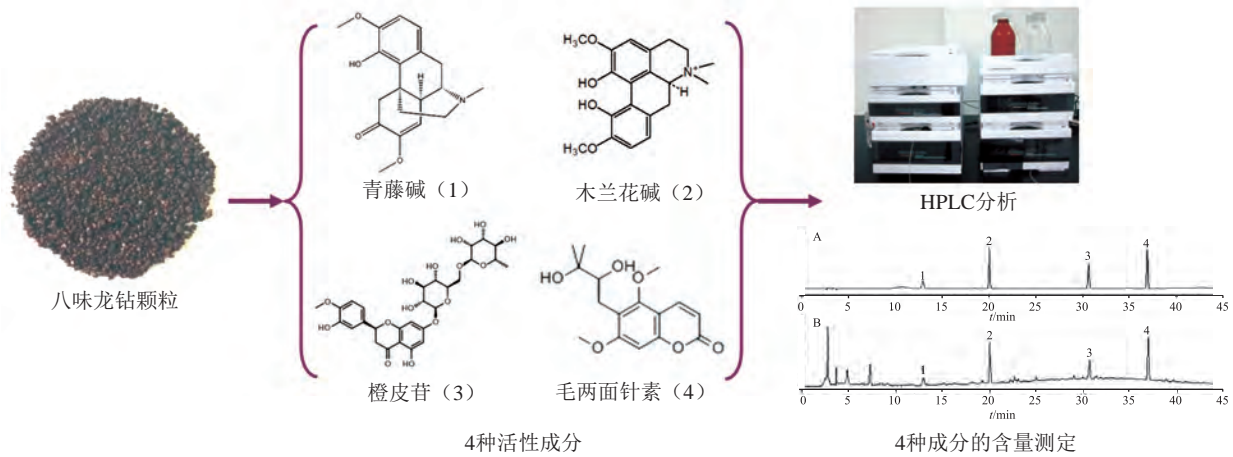
**1571** 中心切割二维高效液相色谱质谱联用法分析磷酸雌莫司汀胶囊中的有关物质.....邓云菲, 王林波, 吴晓鸾\*, 彭兴盛, 林 梅  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



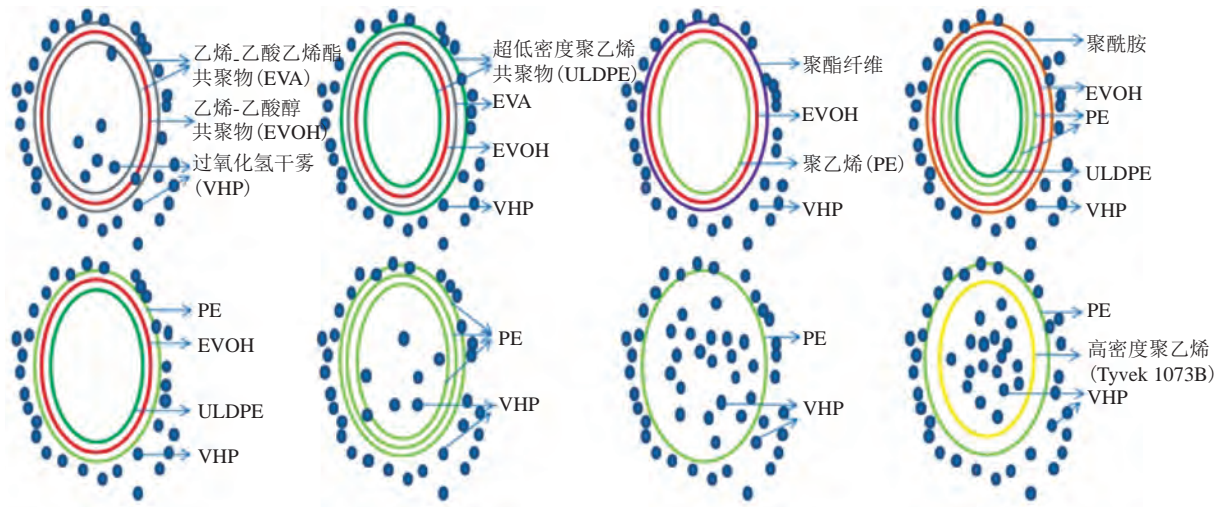
1581 川贝母物种特异性 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 方法的建立.....王 成, 常志远, 兰青阔, 赵 新, 兰 璞\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



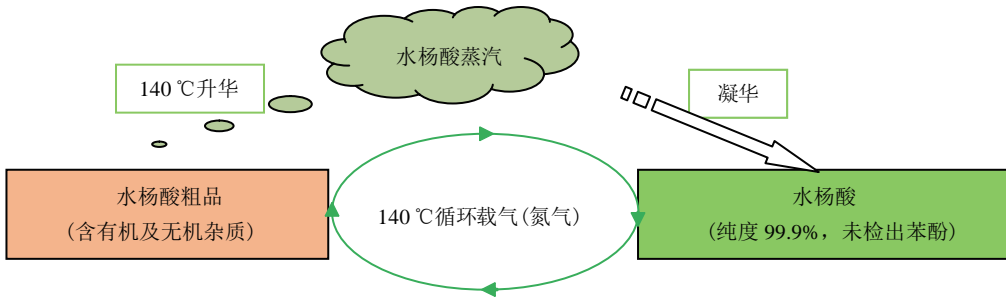
1586 壮药八味龙钻颗粒中 4 种有效成分的 HPLC 法测定.....李海娇, 李 琪, 方 刚, 王 平, 范 刚\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



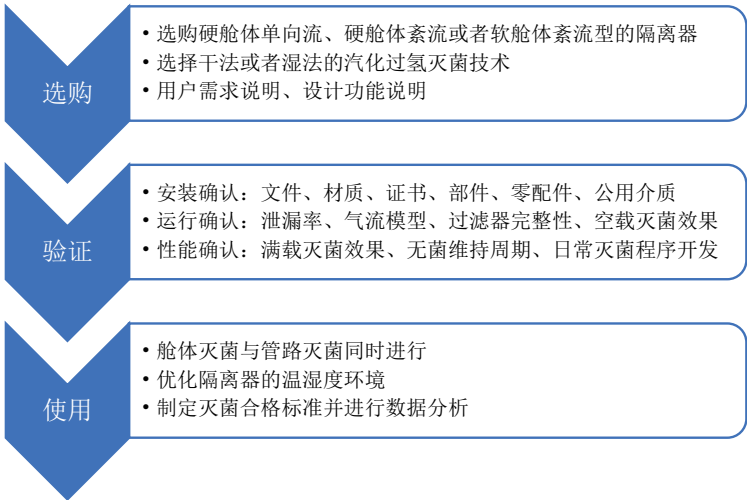
1591 隔离器 VHP 灭菌时呼吸袋及储液袋穿透性探究.....刘向东, 梁开宇, 邓 启, 徐 威, 王 威\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



1595 升华法精制水杨酸的工艺研究.....徐 龙, 徐 旋, 林 波, 刘 芬, 赵国标\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

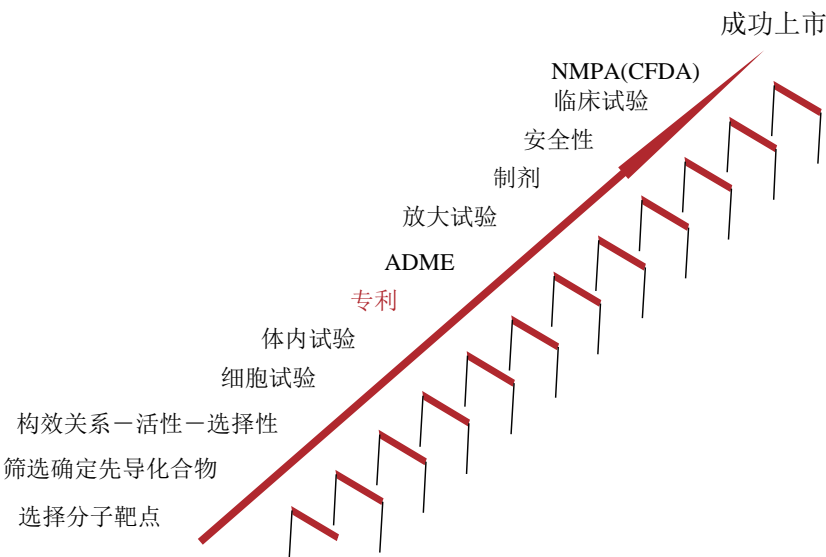


1602 无菌检查用隔离器选购、验证和使用的探讨.....黄家乐, 王 玥\*, 何 睿, 徐雪娥  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019



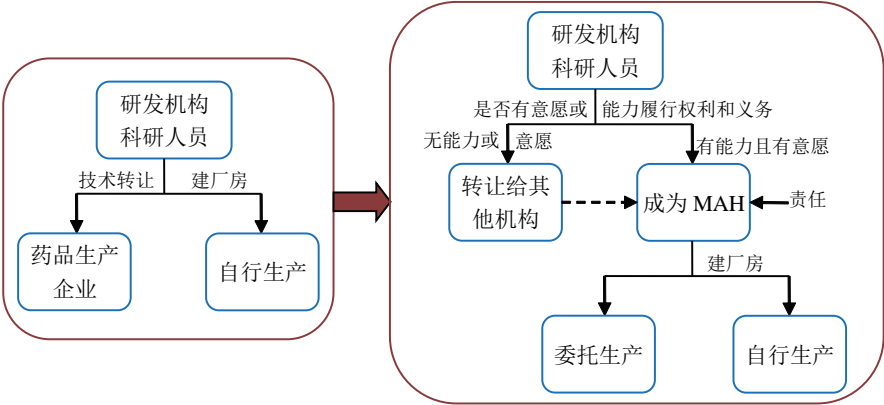
· 药学管理与信息 ·

1610 新药研发专利保护策略.....刘桂明, 黄超峰  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020

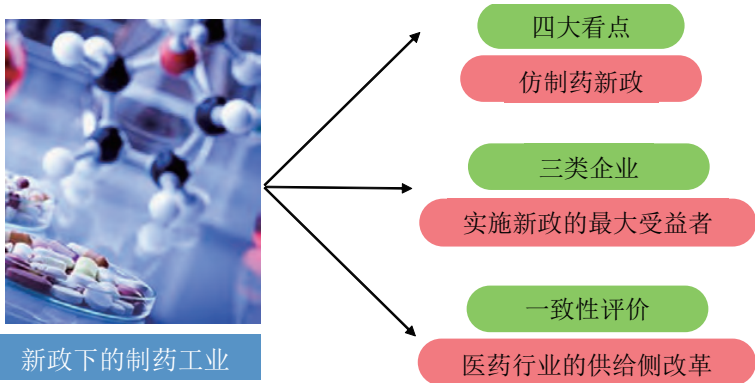




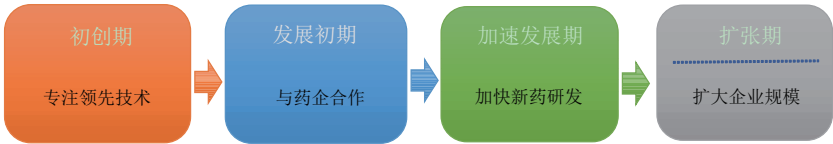
1615 药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨.....赵华婷，颜建周，邵 蓉\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 医药新政下我国制药行业发展的新思路.....徐培红，刘天尧\*，干荣富  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例.....陆 杰，颜建周，邵 蓉\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



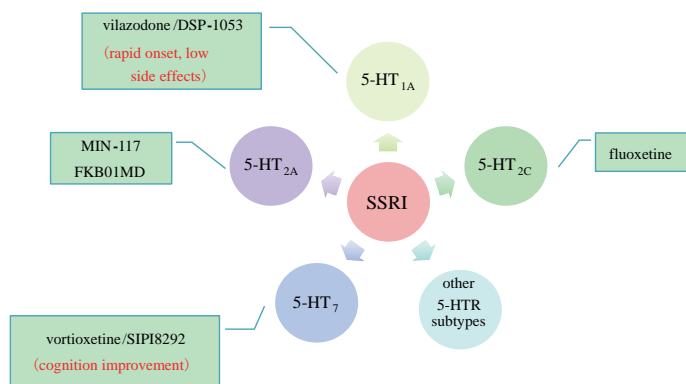
创新型医药中小企业发展路径

· 其他 ·

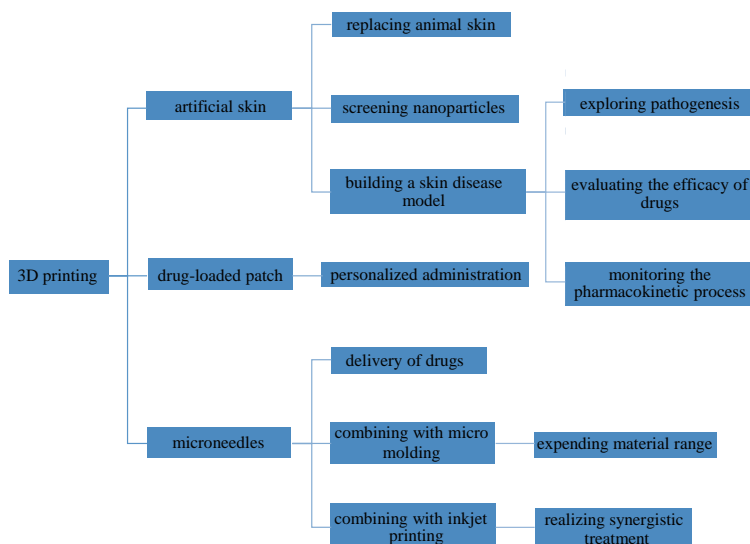
广告索引(1516)

## Perspectives & Review

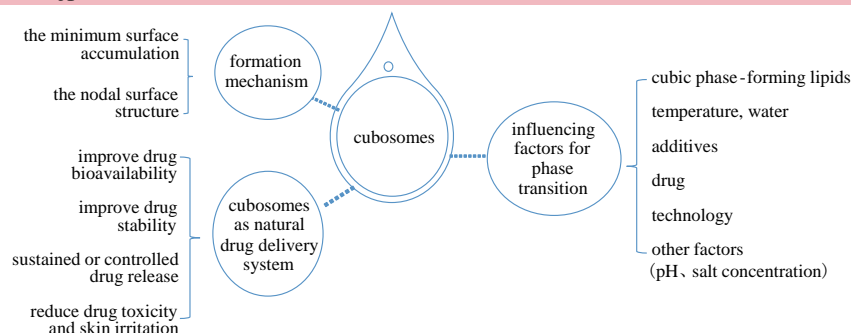
- 1481** Research Progress of Multi-target Antidepressants with SSRI and 5-HT Receptor Subtypes Activity ..... *GU Z S, LI J Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



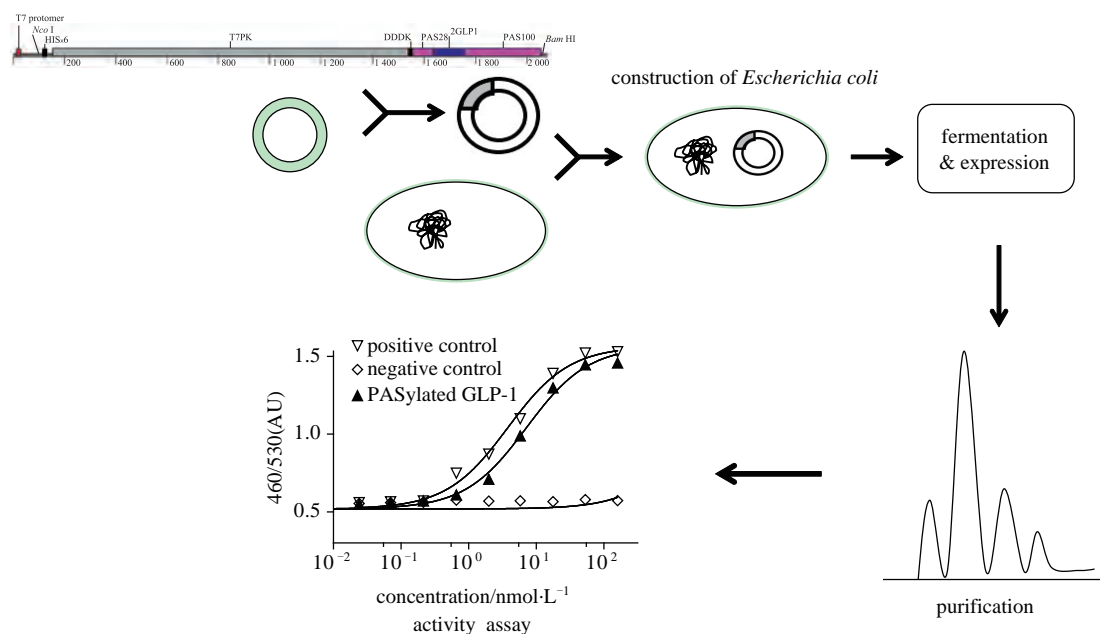
- 1492** Recent Advances of 3D Printing Technology in Transdermal Drug Delivery System ..... *YANG Y L, TONG X L, BIAN Q, LUO H F\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002



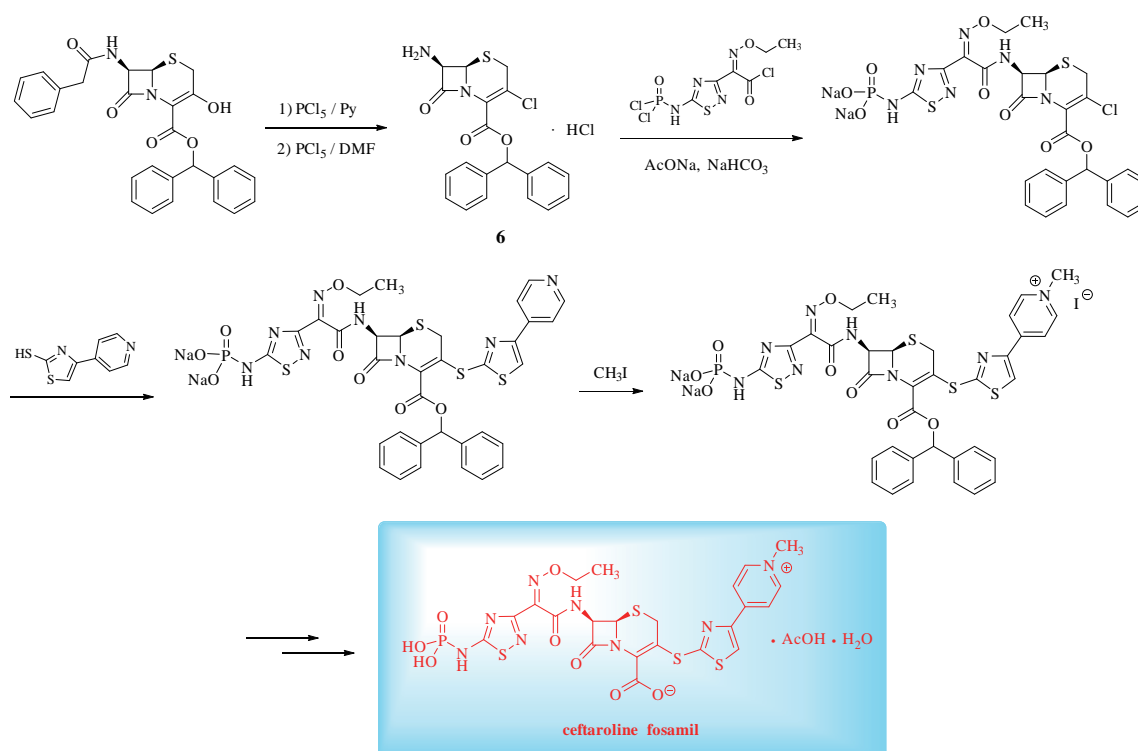
- 1500** Research Advance in Cubosomes as Carriers for Natural Medicines ..... *XU L X, SHEN B D, JIN C, ZHU W F\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



- 1508** Expression, Purification and Preliminary Activity Analysis of GLP-1 Fusion Protein.....  
 .....JIANG Y N, HUANG Z Q, MA J, FENG J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

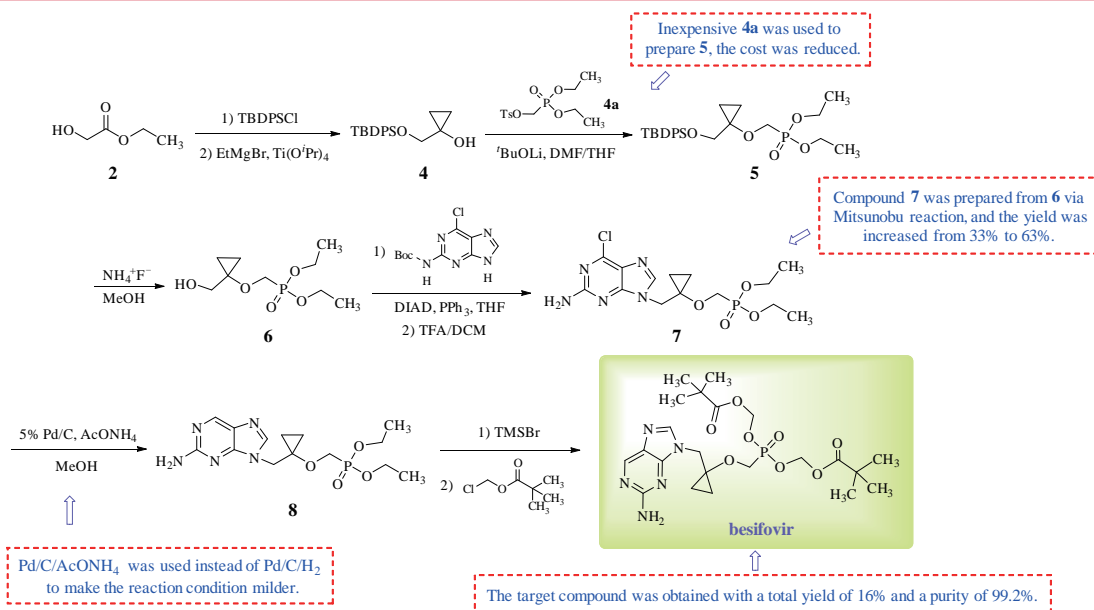


- 1518** A Novel Synthetic Process for Ceftaroline Fosamil.....  
 .....GUO X L, ZHANG N H, BAO G L, ZHANG Z K, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

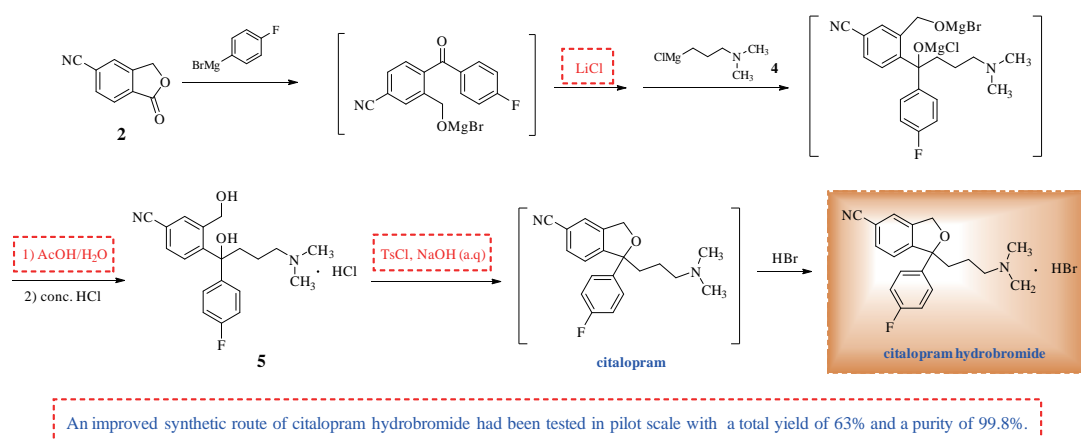


Ceftaroline fosamil was synthesized with a purity of 99.56% and a total yield of 34.8%, and this new process had been tested in pilot scale.

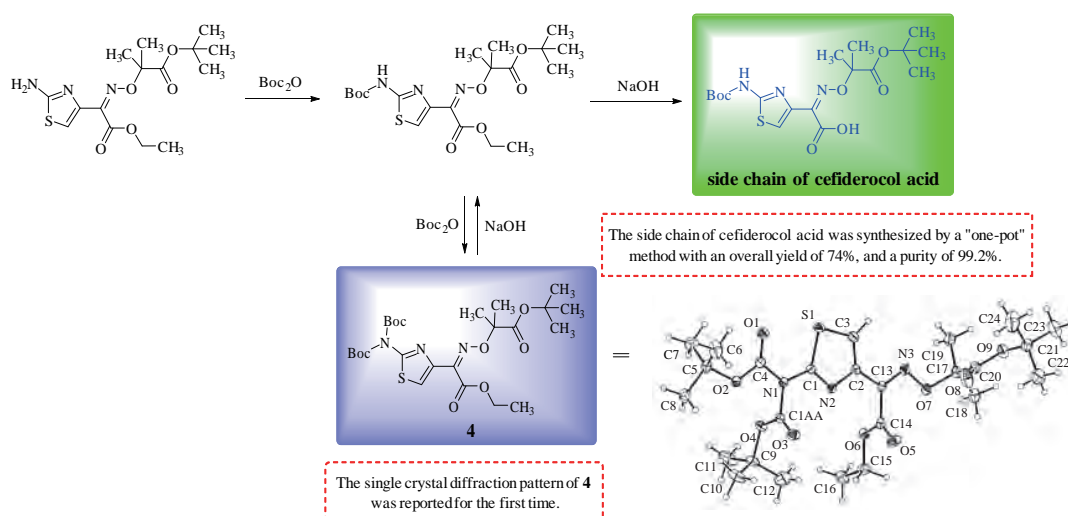
**1524** Synthesis Improvement of Besifovir.....WU Y, LIAO G C, HAO L H, WANG P C, SUN P H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



**1530** Process Improvement for Citalopram Hydrobromide....HUANG W F, YU W L, HU J X, ZHANG J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007

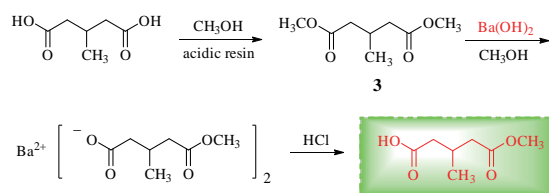


**1534** Synthesis of the Side Chain of Cefiderocol Acid.....TANG Z Y, YANG X W, LU K K, MAO Z J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008



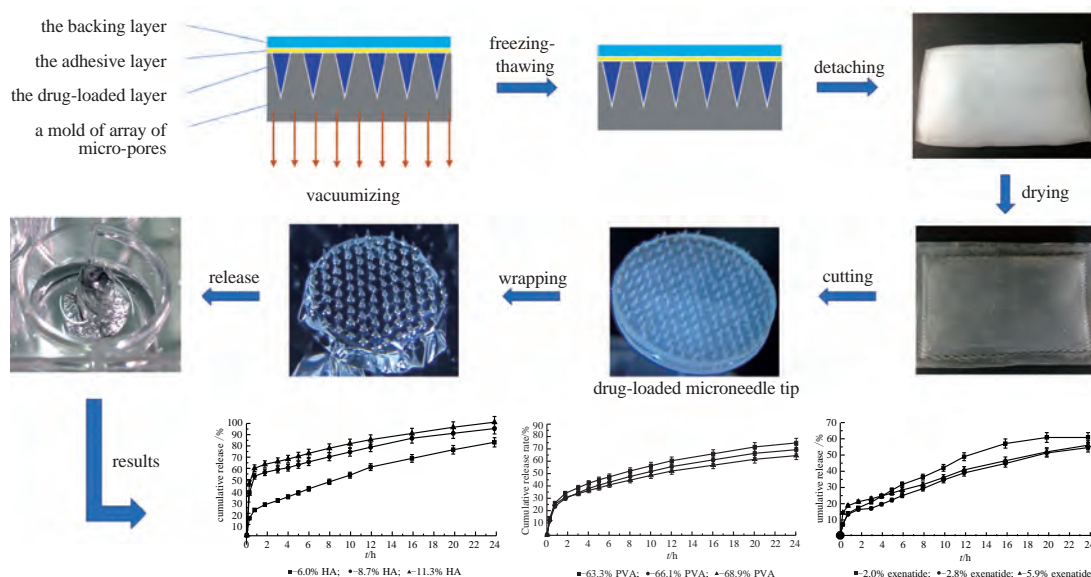


**1538** Synthesis of Monomethyl  $\beta$ -Methylglutarate.....ZHAO L H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

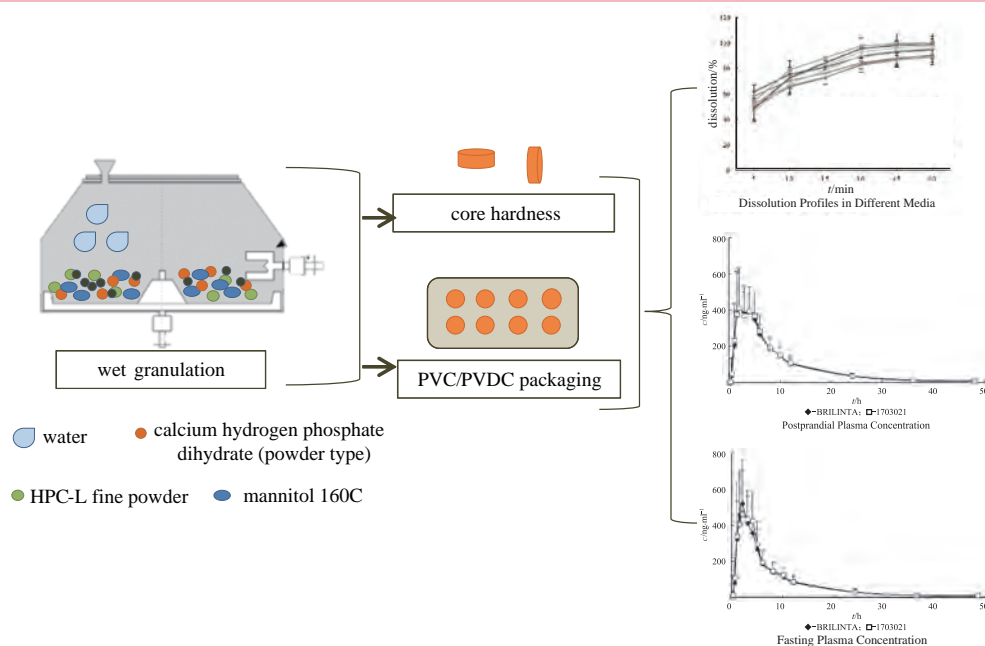


A novel synthetic process for monomethyl  $\beta$ -methylglutarate by utilizing the mild alkaline hydrolysis of barium hydroxide was developed. This new process had been validated in pilot scale with a total yield of 90.3%.

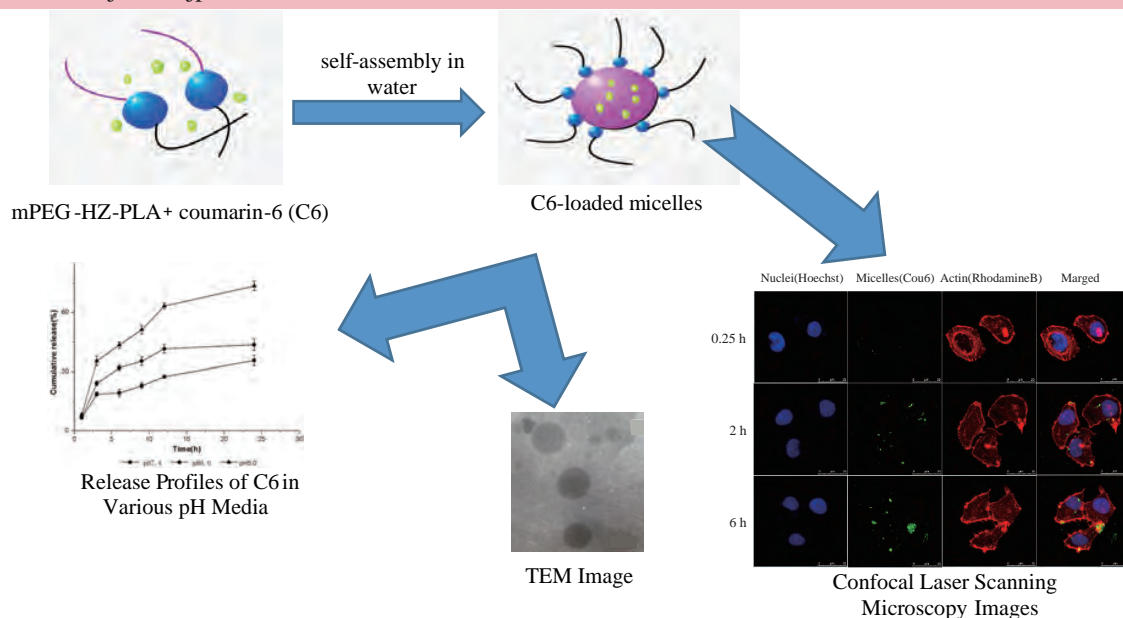
**1541** Preparation and Formulation Optimization of the Exenatide Phase-transition Microneedle Tips .....ZHU S W, LIU F, WU F, JIN T\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



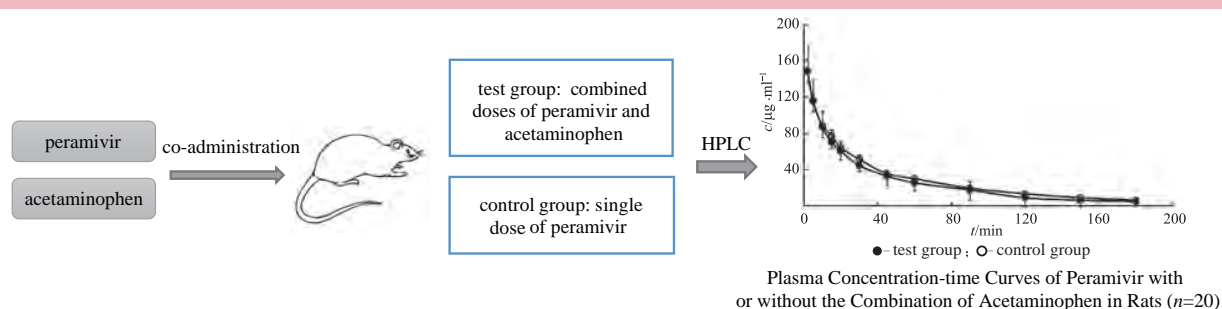
**1548** Investigation on Formulation and Process of Ticagrelor Tablets and Their Human Bioequivalence .....LIU S, QU R, TANG Y, ZHU Y Q\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



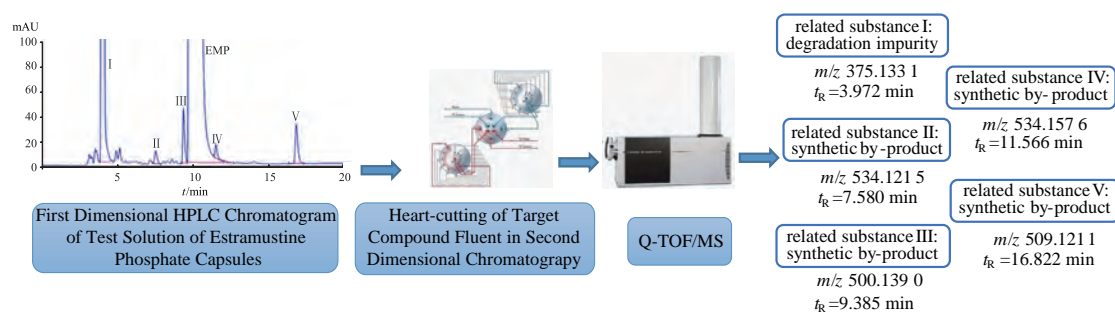
- 1559** Preparation and Evaluation of pH-Sensitive Polymer Micelles Coated with Fluorescent Probe Coumarin-6.....*ZHAO S K, YIN M L, ZHENG Y, SHI S D, SUN Y Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



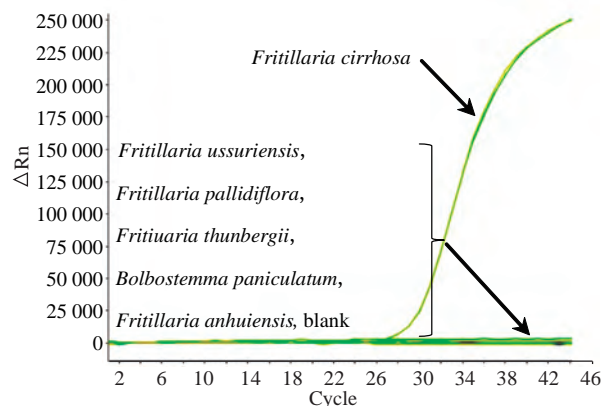
- 1567** Effect of Acetaminophen on the Pharmacokinetics of Peramivir in Rats.....*ZHAO X J, HUANG B Y, LIU X J, ZHAO Y H, ZHANG Z Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



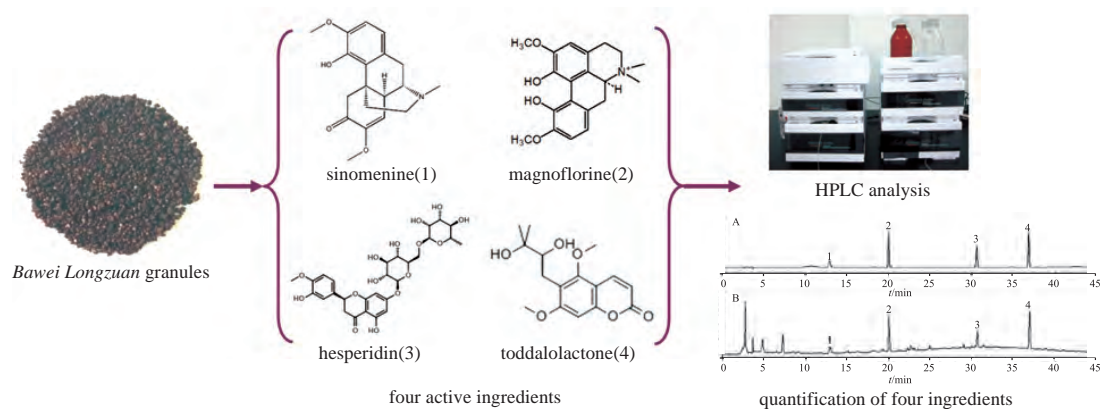
- 1571** Analysis of Related Substances in Estramustine Phosphate Capsules by Heart-cutting Two-dimensional Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry.....*DENG Y F, WANG L B, WU X L\*, PENG X S, LIN M*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



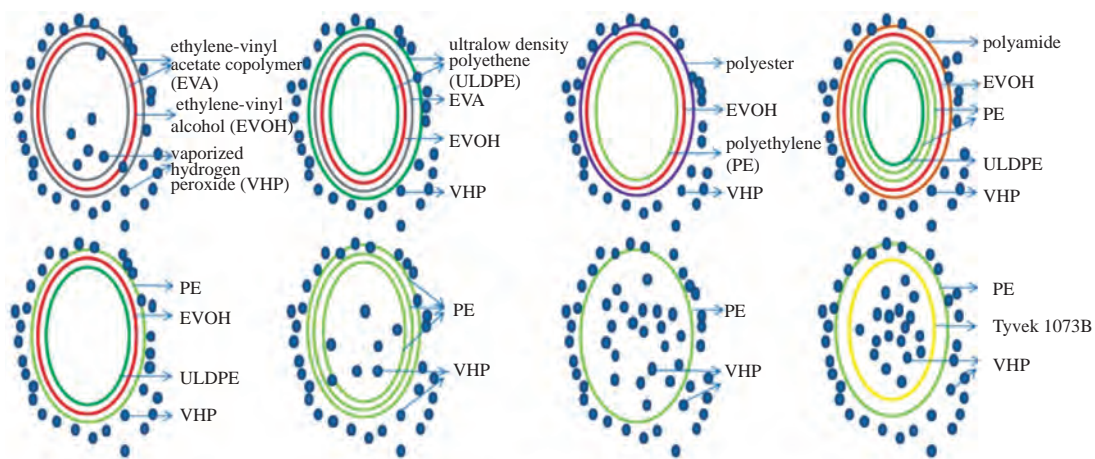
- 1581** Establishment of Real-time Quantitative PCR for TaqMan Probe Method of *Fritillaria cirrhosa* Species.....WANG C, CHANG Z Y, LAN Q K, ZHAO X, LAN P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



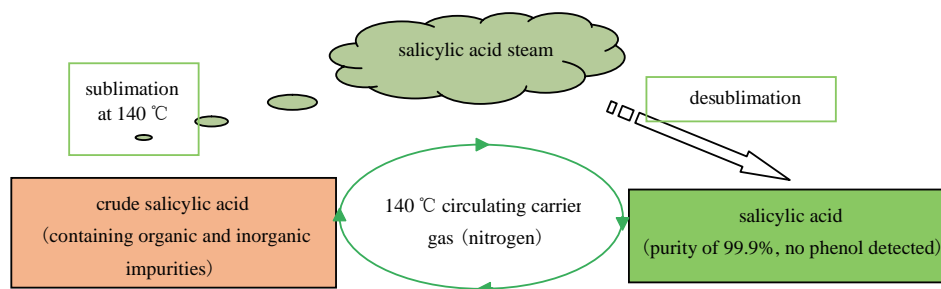
- 1586** Determination of Four Active Ingredients in *Bawei Longzuan* Granules by HPLC.....LI H J, LI Q, FANG G, WANG P, FAN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



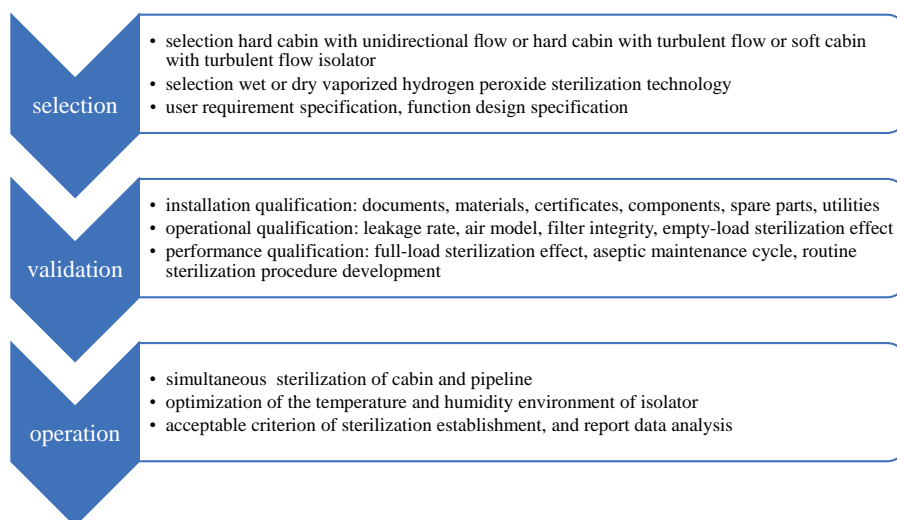
- 1591** Penetrability Tests of Breathe Bags and Bioprocess Containers during VHP Sterilization.....LIU X D, LIANG K Y, DENG Q, XU W, WANG W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



- 1595** Purification of Salicylic Acid by Sublimation.....XU L, XU X, LIN B, LIU F, ZHAO G B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

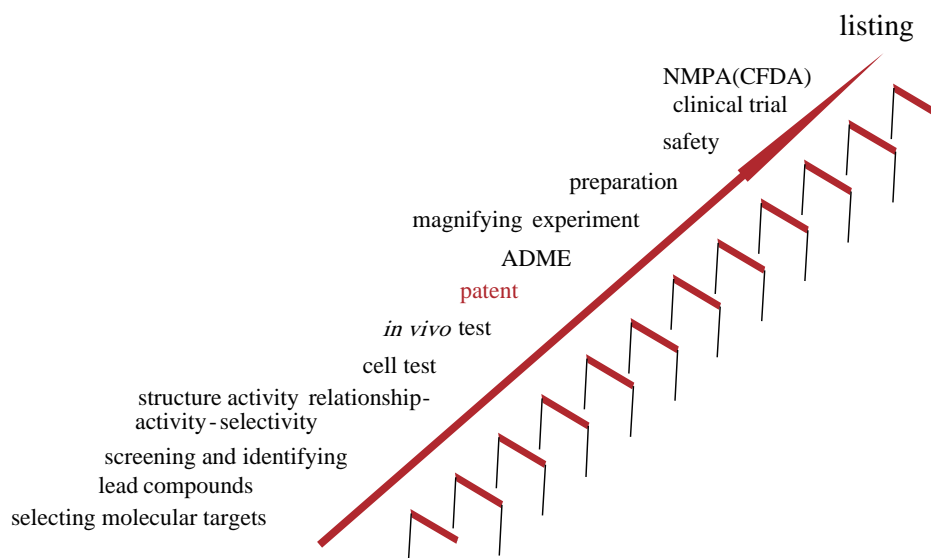


- 1602** Selection, Validation and Operation of Isolator for Sterility Test.....  
.....HUANG J L, WANG Y\*, HE R, XU X E  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019

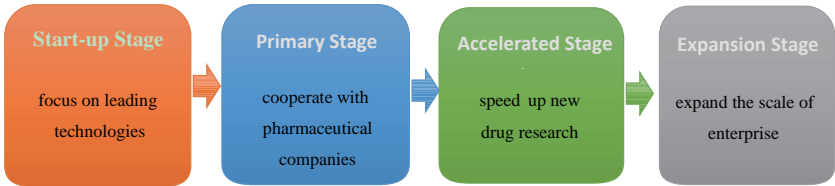
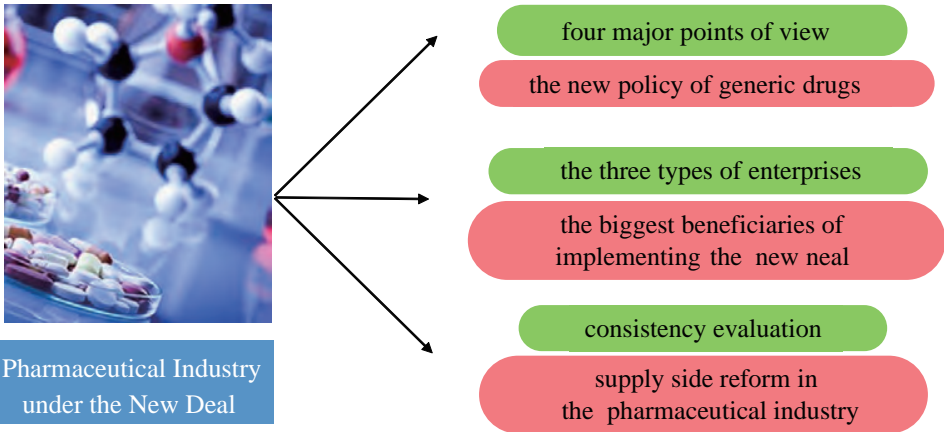
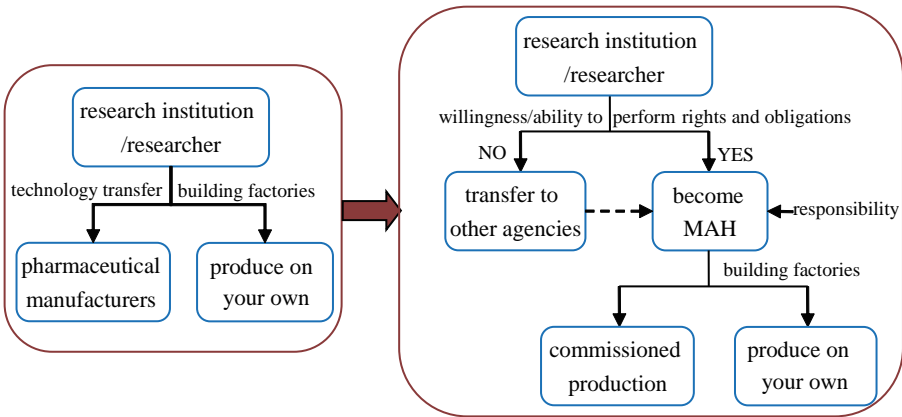


## Pharmaceutical Management & Information

- 1610** Patent Protection Strategies in New Drug Development.....LIU G M, HUANG C F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020







Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.11 November 10, 2018

©All Rights Reserved

<b>主 管</b>	上海医药工业研究院	<b>Director</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
<b>主 办</b>	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	<b>Sponsor</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
<b>协 办</b>	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	<b>Assist Sponsor</b>	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
<b>总 编 辑</b>	周伟澄	<b>Managing Editor</b>	ZHOU Weicheng
<b>副 总 编 辑</b>	黄志红, 刘玲玲	<b>Associate Managing Editor</b>	HUANG Zhihong, LIU Lingling
<b>责 任 编 辑</b>	王 盈	<b>Executive Editor</b>	WANG Ying
<b>编 辑 出 版</b>	《中国医药工业杂志》编辑部	<b>Editor by</b>	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
<b>编 辑 部 地 址</b>	上海市北京西路1320号(200040)	<b>Address for Foreign Subscriber</b>	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
<b>电 话</b>	021-62793151	<b>Tel</b>	0 086-21-62793151
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	0 086-21-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	cjph@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	cjph@pharmadl.com
<b>网 址</b>	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	<b>Web Site</b>	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
<b>广告发行联系</b>			
<b>电 话</b>	021-62474272	<b>Tel</b>	021-62474272
<b>传 真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	021-62473200
<b>电 子 邮 件</b>	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
<b>印 刷</b>	上海欧阳印刷厂有限公司	<b>Printed by</b>	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
<b>发 行 范 围</b>	公开发行		
<b>国 内 发 行</b>	上海市报刊发行局	<b>Domestic Distributed by</b>	Local Post Office
<b>国 外 发 行</b>	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	<b>Abroad Distributed by</b>	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
<b>国 内 订 阅</b>	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*154\*zh\*P\*20.00\* \*23\*2018-11

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信  
微信号: cjph-cjph



公众微博  
weibo.com/cjph

**《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》  
(以姓名拼音为序)

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\* (SANG Guowei)

**顾问 (CONSULTANT)**

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基\* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\* (CHEN Fener)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)**

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩△ (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushu)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoliang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

## 贝西福韦合成工艺改进

吴 阳<sup>1</sup>, 廖国超<sup>2</sup>, 郝玲花<sup>3</sup>, 王鹏程<sup>1</sup>, 孙平华<sup>1\*</sup>

(1. 暨南大学药学院, 广东广州 510632; 2. 广州中医药大学中药学院, 广东广州 510006;

3. 广州粤美医药科技有限公司, 广东广州 510700)

**摘要:** 本研究改进了贝西福韦的合成工艺。乙醇酸乙酯(2)依次经羟基保护和 Kulinkovich 反应得 1-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧甲基]环丙醇(4)。以价廉易得的对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯(4a)代替昂贵的溴甲基膦酸二异丙酯与 4 经亲核取代得 1-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯(5), 保证收率的同时, 避免了无水碘化锂的使用, 降低了成本。5 经脱羟基保护后, 与 (6-氯-9H-嘌呤-2-基)氨基甲酸叔丁酯经 Mitsunobu 反应, 然后经三氟乙酸水解得 1-[(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯(7), 该法可有效避免 7-位异构杂质和扩环杂质的生成, 收率也由 33% 提升至 63%。以钯炭/甲酸铵代替钯炭/H<sub>2</sub>, 使 7 还原脱氯得 1-[(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯(8), 避免了 H<sub>2</sub> 的使用, 反应条件更温和安全。然后经磷酸酯水解和酯化得目标产物。改进后的工艺总收率由 5% 提升至 16% (以 2 计)。

**关键词:** 贝西福韦; 抗乙型肝炎病毒; Mitsunobu 反应; 工艺改进

**中图分类号:** R978.7; R914.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-8255(2018)11-1524-06

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006

贝西福韦 (besifovir, 1), 化学名为 2-氨基-9-[[1-[[二(特戊酰氧甲氧基)膦酰基]甲氧基]环丙基]甲基]嘌呤, 是由韩国 LG 生命科学公司研发的一种抗乙型肝炎病毒药物, 于 2017 年 11 月首次在韩国上市。本品是 LB80317 的一种前药, 在体内释放后, 通过模拟天然核苷酸的结构, 竞争性结合乙型肝炎病毒的 DNA 聚合酶和逆转录酶的 ATP 位点, 嵌入正在合成的 DNA 链中, 终止 DNA 链的延长, 最终抑制病毒复制。临床试验表明, 其抗乙型肝炎病毒活性显著, 疗效与价格昂贵的恩替卡韦相当, 而且具有良好的安全性<sup>[1-2]</sup>。

文献报道的 1 的合成方法主要为: 以乙醇酸乙酯(2)为原料, 依次经叔丁基二苯基氯硅烷(TBDPSCI)保护、Kulinkovich 反应、亲核取代反应得 1-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧甲基]环丙氧甲

基膦酸二异丙酯(13), 经氟化铵水解硅烷保护基得 1-(羟甲基)环丙氧甲基膦酸二异丙酯(14), 经甲磺酰化后与 2-氨基-6-氯嘌呤(10)反应得 1-[(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二异丙酯(16), 再经催化氢化脱氯和磷酸酯水解得 1-[(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸(9), 最后与特戊酸氯甲酯反应得 1, 总收率 5% (以 2 计, 路线见图 1)<sup>[3]</sup>。该法存在以下不足: ①制备 13 时使用了价格昂贵的溴甲基膦酸二异丙酯, 增加了成本。②因 10 存在 7-位和 9-位的互变异构体, 在制备 16 时会有 7-位取代杂质 A[1-[(2-氨基-6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二异丙酯, 结构见图 2]生成, 含量约 7%; 且此步反应过程中环丙基会重排成环丁基, 从而产生杂质 B[1-(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)环丁氧甲基膦酸二异丙酯, 结构见图 2], 含量约 1%; 这就导致 16 的收率仅 39%, 且纯化困难。③由 9 制备 1 的收率低, 仅 38.5%。另有文献为了避免杂质 A 和 B 的生成, 采用了昂贵的 2,5-二氨基-4,6-二氯嘧啶来构造嘌呤环, 增加了成本<sup>[4-5]</sup>。

本研究对上述文献方法进行了优化。①采用价廉易得的对甲苯磺酰氧甲基膦酸二乙酯(4a, 价

收稿日期: 2018-07-19

作者简介: 吴 阳(1994—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成和工艺优化。

E-mail: 1092713856@qq.com

通信联系人: 孙平华(1975—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事新药及中间体的合成和应用研究。

Tel: 020-85221367

E-mail: tsunph@jnu.edu.cn



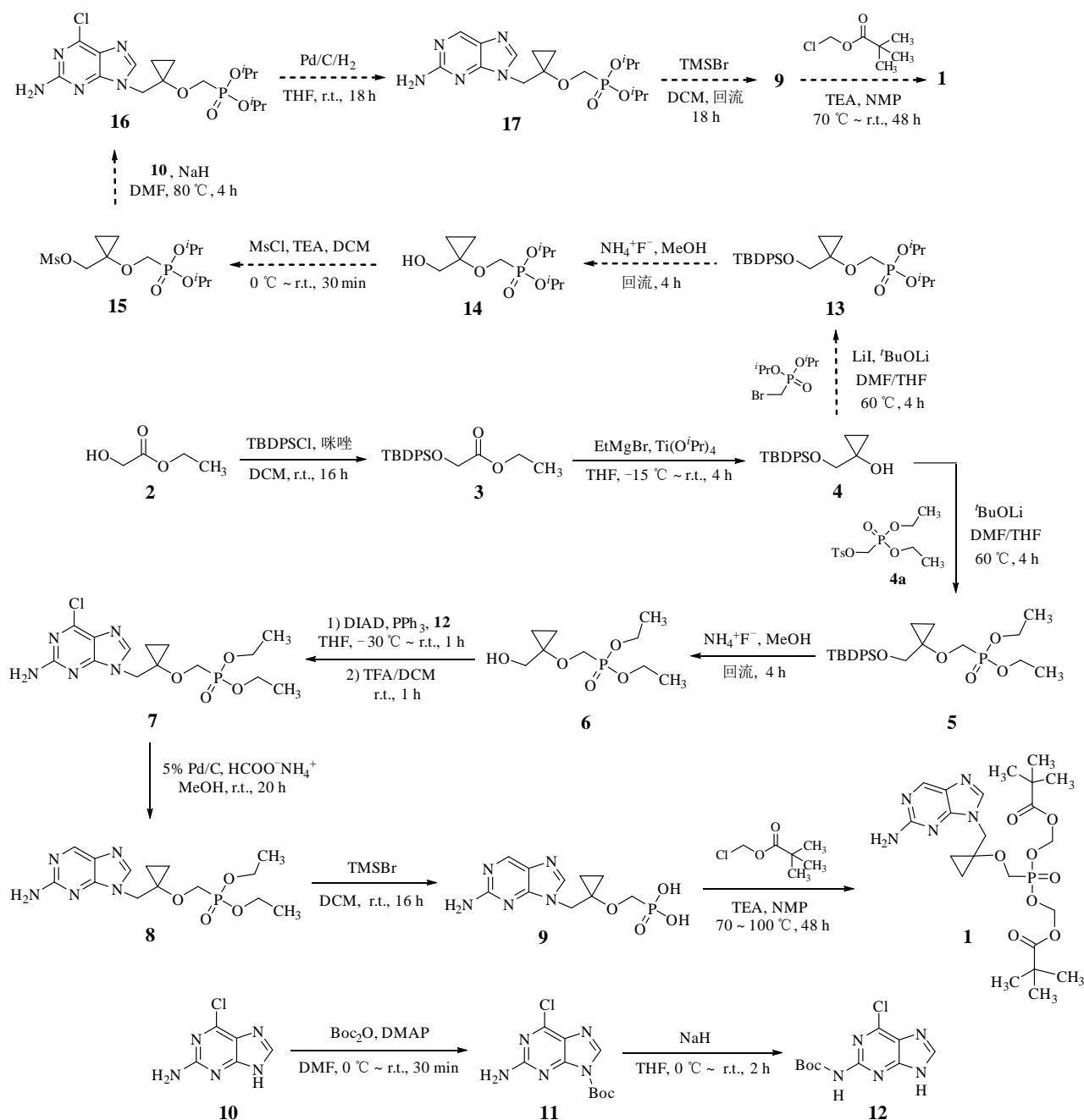


Fig.1 Synthetic Routes of **1** (The route in the literature was represented by the dashed line.)

应, 1-(羟甲基)环丙氧甲基膦酸二乙酯(**6**)与(6-氯-9*H*-嘌呤-2-基)氨基甲酸叔丁酯(**12**)反应制备1-[(2-氨基-6-氯-9*H*-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯(**7**)。由文献可知<sup>[6-7]</sup>, **10**的2-位氨基经叔丁氧羰基保护后得到的**12**相比氨基保

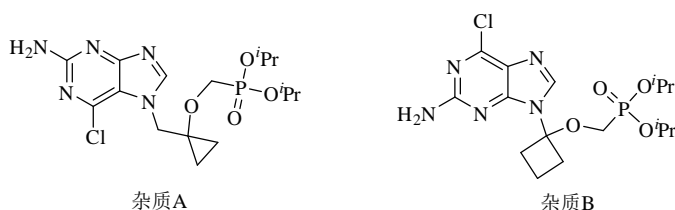


图2 杂质A和B的结构

Fig.2 Structures of the Impurities A and B

护前溶解性更好,且采用的 Mitsunobu 反应属  $S_N2$  反应,能有效避免杂质 A 和 B 的生成。相比文献中由 **14** 制备 **16**,收率由 33% 提升至 63%<sup>[3]</sup>。③ **7** 中嘌呤 6-位氯原子的脱除,本研究采用 Pd/C/ 甲酸铵代替 Pd/C/ $H_2$  条件,在室温下反应得到 1-[(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯 (**8**),在保证收率的同时,避免了  $H_2$  的使用,反应条件更加温和。④合成 **1** 时,将反应温度由室温升高至 100 °C,收率由 38.5% 提升至 62.2%<sup>[3]</sup>。改进后的工艺降低了成本,反应条件更温和,操作更便捷,总收率由文献的 5% 提升至 16% (以 **2** 计)。

### 实验部分

#### 2-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧基]乙酸乙酯 (**3**)

将 **2** (200.0 g, 1.92 mol) 和咪唑 (154.6 g, 2.30 mol) 溶于 DCM (2.0 L) 中,冰水浴条件下用恒压滴液漏斗缓慢滴加 TBDPSCl (527.7 g, 1.92 mol),滴毕,转移至室温反应 16 h。反应液用 1.0 mol/L 的盐酸 (500 ml×2) 和饱和碳酸氢钠溶液 (200 ml×2) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得白色透明液体 **3** (595.4 g, 91.1%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 365.156 4 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.76 ~ 7.87 (m, 4H), 7.47 (q,  $J=5.4$  Hz, 6H), 4.35 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.21 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 171.2, 135.7, 132.9, 130.0, 127.9, 62.4, 60.7, 26.8, 19.4, 14.2。

#### 1-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧甲基]环丙醇 (**4**)

氮气保护下,向三口圆底烧瓶中加入 **3** (350.0 g, 1.03 mol) 和重蒸 THF (1.0 L); 于 -15 °C 依次缓慢滴加钛酸四异丙酯 (58.4 g, 205.56 mmol) 和 2.0 mol/L 乙基溴化镁 THF 溶液 (1.025 L, 2.05 mol),滴毕转

移至室温反应 4 h。加入饱和氯化铵溶液 (400 ml) 淬灭反应后,用乙酸乙酯萃取 (500 ml×3),合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得浓缩物用油泵抽干,再经正己烷 (80 ml) 重结晶得白色透明固体 **4** (251.4 g, 75.0%)。mp 64 ~ 65 °C; ESI-MS ( $m/z$ ): 349.162 6 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.70 ~ 7.75 (m, 4H), 7.40 ~ 7.49 (m, 6H), 3.73 (s, 2H), 1.12 (s, 9H), 0.82 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 0.48 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 135.6, 133.4, 129.8, 127.8, 69.4, 56.5, 26.9, 19.4, 11.4。

#### 1-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯 (**5**)

氮气保护,将化合物 **4** (300.0 g, 919.78 mmol) 和无水 DMF (1.5 L) 加至干燥的三口圆底烧瓶中,搅拌溶解。将烧瓶置于 60 °C 油浴锅中,同时缓慢滴加 **4a** (296.5 g, 919.78 mmol) 和 2.2 mol/L 的叔丁醇锂 THF 溶液 (418.1 ml, 919.78 mmol)。滴毕,保温反应 4 h。冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液 (500 ml) 淬灭反应,过滤生成的锂盐,滤液用乙酸乙酯 (500 ml×3) 萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液 (500 ml×3) 洗,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得红棕色液体 **5** (366.3 g, 83.6%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 499.203 6 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.64 ~ 7.75 (m, 4H), 7.35 ~ 7.49 (m, 6H), 4.16 (dq,  $J=14.2$ 、7.1 Hz, 4H), 4.05 (d,  $J=9.3$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.33 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (q,  $J=5.5$  Hz, 2H), 0.56 (q,  $J=5.5$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 135.6, 133.2, 129.8, 127.8, 67.2, 64.9, 64.7, 62.45, 62.4, 26.8, 19.2, 16.4, 11.0。

**1-(羟甲基)环丙氧甲基膦酸二乙酯 (6)**

将 **5** (300.0 g, 0.63 mol)、氟化铵 (93.4 g, 2.52 mol) 和甲醇 (1.5 L) 加至反应瓶中, 加热至回流反应 4 h。TLC [展开剂: DCM : MeOH (20 : 1)] 显示反应完成后, 冷却至室温, 滤除未溶解的氟化铵, 滤液减压浓缩。浓缩物中加水 and 乙酸乙酯萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经快速硅胶柱 [洗脱剂: DCM : MeOH (60 : 1)] 纯化得红棕色液体 **6** (133.1 g, 88.6%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 239.104 7  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.35 (s, 1H), 4.01 (d,  $J=5.6$  Hz, 4H), 3.80 (dd,  $J=8.1$ 、3.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.18 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 0.72 (s, 2H), 0.48 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 65.4, 63.7, 62.6, 62.5, 61.5, 16.3, 16.2, 11.0。

**(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲酸叔丁酯 (11)**

将化合物 **10** (安耐吉化学公司, 97%, 250 g, 1.5 mol)、二碳酸二叔丁酯 (321.9 g, 1.5 mol) 和 DMF (1.0 L) 加至反应瓶中, 冰水浴条件下加入 4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 8.8 g, 73.69 mmol), 转移至室温反应 30 min, 溶液变澄清。加入水 (200 ml), 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水 (500 ml) 洗后, 减压干燥 24 h 得白色固体 **11** (371.9 g, 93.6%)。mp 273 ~ 274 °C。ESI-MS ( $m/z$ ): 292.057 2  $[M+Na]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.11 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 1.64 (s, 9H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 160.7, 153.3, 152.2, 145.5, 140.0, 125.2, 87.1, 27.9。

**(6-氯-9H-嘌呤-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (12)**

冰水浴条件下, 将氢化钠 (60%, 100.2 g, 2.5 mol) 缓慢加至化合物 **11** (300 g, 1.1 mol) 的无水 THF (1.5 L) 中, 加完后氮气保护, 于室温搅拌反应 2 h。缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液 (200 ml), 有少量灰色固体析出, 过滤, 滤液减压浓缩。向浓缩液中加入乙酸乙酯 (100 ml), 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (300 ml) 洗后, 减压干燥得白色固体 **12** (274.2 g, 91.4%)。mp 235 ~ 237 °C。ESI-MS ( $m/z$ ): 292.057 0  $[M+Na]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.61 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 1.46 (s, 10H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 155.00, 152.80, 151.37, 148.80, 145.24, 126.65, 79.86, 28.30。

**1-[(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯 (7)**

将化合物 **6** (150 g, 629.67 mmol)、**12** (203.6 g, 755.59 mmol)、三苯基膦 (330.4 g, 1.2 mol) 加至反应瓶中, 用无水 THF (1.5 L) 溶解, 氮气保护后冷却至 -30 °C, 缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD, 254.6 g, 1.2 mol), 滴毕, 转移至室温搅拌反应 1 h。加入水 (200 ml), 然后用乙酸乙酯 (200 ml $\times$ 3) 萃取, 分离, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (300 ml $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得浓缩物用快速硅胶柱 (洗脱剂: 同 **6**) 除去三苯氧膦, 所得产物用三氟乙酸: DCM (2 : 1, 450 ml) 溶解, 室温反应 1 h。加入饱和碳酸氢钠溶液调至碱性, 用 DCM (300 ml $\times$ 3) 萃取, 分离, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液 (300 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄棕色油状物。加入乙酸乙酯 (50 ml), 超声 5 min, 过滤得白色固体 **7** (154.9 g, 63.2%)。mp 125 ~ 127 °C; ESI-MS ( $m/z$ ): 390.109 2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.10 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.03 ~ 4.15 (m, 4H), 3.89 (d,  $J=10.3$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 1.02 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 0.86 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 159.2, 154.2, 151.1, 143.0, 124.9, 64.0, 63.8, 62.7, 62.6, 60.9, 46.4, 16.4, 16.4, 12.6。

**1-[(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基膦酸二乙酯 (8)**

将化合物 **7** (120.0 g, 308.43 mmol) 溶于甲醇 (1.0 L) 中, 加入湿 Pd/C (6.0 g) 和甲酸铵 (77.7 g, 1.2 mol), 室温搅拌反应 20 h。用硅藻土滤除 Pd/C, 滤液减压浓缩得白色固体, 加入 DCM (500 ml), 滤除未反应的甲酸铵, 滤液减压浓缩得白色透明油状物。加入乙酸乙酯 (30 ml) 超声 5 min 得白色固体, 过滤, 得白色固体 **8** (100.8 g, 92.1%)。mp 90 ~

92 °C ; ESI-MS ( $m/z$ ): 378.127 2  $[M+Na]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.68 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.01 ~ 4.16 (m, 4H), 3.90 (d,  $J=10.3$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 1.03 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H) ;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 159.9, 153.5, 149.6, 143.0, 127.9, 64.0, 63.8, 63.1, 62.8, 62.6, 60.8, 45.8, 16.4, 16.3, 12.3。

### 1-[(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基]环丙氧甲基磷酸 (9)

将化合物 8 (50.0 g, 140.73 mmol) 溶于无水 DCM (250 ml) 中, 冰水浴条件下缓慢滴加三甲基溴硅烷 (TMSBr, 107.8 g, 703.58 mmol), 滴毕, 转移至室温搅拌反应 16 h。减压浓缩反应液, 加入 DCM (50 ml $\times$ 2), 旋干; 再加入甲醇 (50 ml $\times$ 2), 旋干, 得微黄色固体。用甲醇重结晶得白色固体 9 (38.1 g, 90.2%)。mp 255 ~ 256 °C。ESI-MS ( $m/z$ ): 300.086 3  $[M+H]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (d,  $J=10.2$  Hz, 2H), 0.90 (s, 4H) ;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 157.7, 154.4, 150.6, 139.1, 126.0, 64.6, 63.5, 63.3, 62.5, 46.4, 12.1。

### 贝西福韦 (1)

将化合物 9 (12.0 g, 40.10 mmol) 用 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP, 100 ml) 溶解, 置干燥的双口瓶中, 氮气保护, 于 70 °C 缓慢滴加三乙胺 (8.1 g, 80.20 mmol), 搅拌 30 min 后, 升温至 100 °C, 缓慢滴加特戊酸氯甲酯 (12.1 g, 80.20 mmol), 滴毕, 保温反应 48 h。用油泵抽真空蒸干 NMP 后加入水 (50 ml), 用乙酸乙酯 (50 ml $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 浓缩物用甲基叔丁醚重结晶得白色固体 1 (13.2 g, 62.2%), 纯度 99.2% [HPLC 归一化法: 色谱柱

Cosmosil  $C_{18}$  柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu$ m); 流动相 甲醇: 水 (60 : 40); 检测波长 254 nm; 柱温 30 °C; 流速 1 ml/min]。mp 140 ~ 142 °C ; ESI-MS ( $m/z$ ): 550.203 5  $[M+Na]^+$  ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.60 ~ 5.72 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.99 (d,  $J=10.1$  Hz, 2H), 1.21 (s, 18H), 1.06 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 0.89 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H) ;  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 176.9, 159.8, 153.6, 149.4, 143.0, 127.9, 81.8, 81.7, 64.5, 64.3, 61.1, 46.1, 38.7, 26.8, 12.4。

### 参考文献:

- [1] FUNG J, LAI C L, YUEN M F. LB80380: a promising new drug for the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2008, 17 (10): 1581-1588.
- [2] 王宏亮, 刘夏玲, 曹 爽. 抗乙型肝炎病毒药物的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43 (1): 134-138.
- [3] CHOI J R, CHO D G, ROH K Y, *et al.* A novel class of phosphonate nucleosides. 9-[(1-Phosphonomethoxycyclopropyl)methyl]guanine as a potent and selective anti-HBV agent [J]. *J Med Chem*, 2004, 47 (11): 2864-2869.
- [4] YOON S K, KIM C M, LEE K K, *et al.* New process for preparing diisopropyl((1-((2-amino-6-halo-9H-purin-9-yl)methyl)cyclopropyl)oxy)methylphosphonate: WO, 2005058925 [P]. 2005-06-30.
- [5] 赵富录, 王 琦, 王银虎, 等. LB80380药物的中间体化合物及其制备方法和用途: 中国, 106432330 [P]. 2017-02-22.
- [6] FLETCHER S, SHAHANI V M, GUNNING P T. Facile and efficient access to 2,6,9-*tri*-substituted purines through sequential N9, N2 Mitsunobu reactions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 40 (44): 4258-4261.
- [7] SHAHANI V M, BALL D P, RAMOS A V, *et al.* A 2,6,9-hetero-trisubstituted purine inhibitor exhibits potent biological effects against multiple myeloma cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21 (17): 5618-5628.



# Synthesis Improvement of Besifovir

WU Yang<sup>1</sup>, LIAO Guochao<sup>2</sup>, HAO Linghua<sup>3</sup>, WANG Pengcheng<sup>1</sup>, SUN Pinghua<sup>1\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632; 2. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006; 3. Guangzhou Yuemei Pharmaceuticals Co., Ltd., Guangzhou 510700)

**ABSTRACT:** The synthetic process of besifovir was improved. 1-[[*(Tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl]-cyclopropan-1-ol (**4**) was obtained via a hydroxyl protection and Kulinkovich reaction from ethyl glycolate (**2**). Then **4** reacted with the inexpensive material [diethyl (tosyloxy)methylphosphonate] via nucleophilic substitution to produce diethyl [[1-[[*(tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl]cyclopropoxy]methyl]phosphonate (**5**). In this step, anhydrous lithium iodide was avoided and the cost was reduced. Then **5** was subjected to hydroxyl-deprotection, which was followed by Mitsunobu reaction with *tert*-butyl (6-chloro-9*H*-purin-2-yl)carbamate and hydrolysis with TFA to afford diethyl [[1-[(2-amino-6-chloro-9*H*-purin-9-yl)methyl]cyclopropoxy]methyl]phosphonate (**7**). This method could effectively avoid the formation of the 7-isomer and ring-expansion impurities, and the yield could increase from 33% to 63%. Then, Pd-C/ammonium formate was used instead of Pd/C/H<sub>2</sub> to the dechlorination of **7** to give diethyl [1-[(2-amino-9*H*-purin-9-yl)methyl]cyclopropoxymethyl]phosphonate (**8**), which was followed by hydrolysis and esterification to produce the target product with a total yield of 16% (based on **2**).

**Key Words:** besifovir; anti-hepatitis B virus; Mitsunobu reaction; synthesis improvement

