

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255
CN 31-1243/R
ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 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

本期导读：

膜控释药片剂的包衣技术研究进展

袁春平，区淑蕴，侯惠民

渗透泵片剂的新型热塑包衣技术Ⅱ.包衣膜的评价

袁春平，侯惠民，区淑蕴，陈锦霞，吴志权，梁浩明



微信号: cjph-cjph



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

2

2019年2月

第50卷

Vol.50 No.2

ISSN 1001-8255

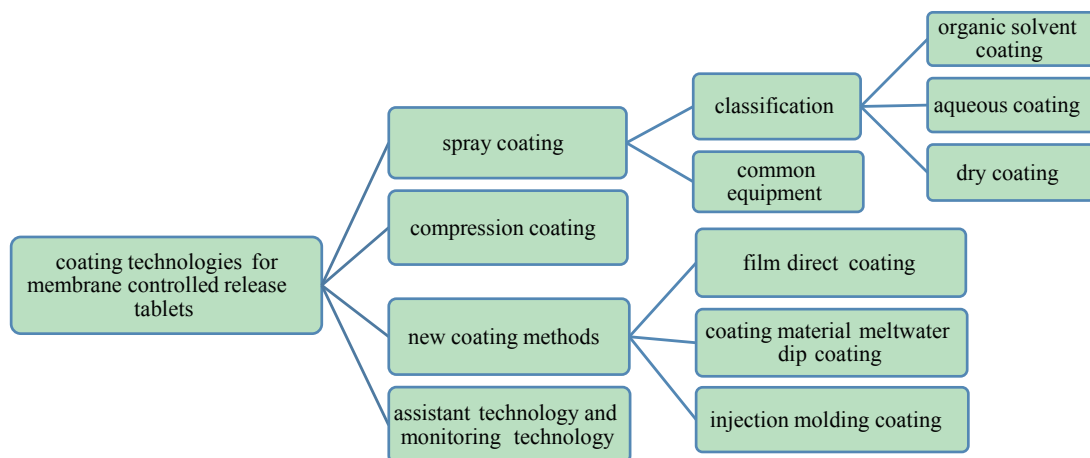


9 771001 825190

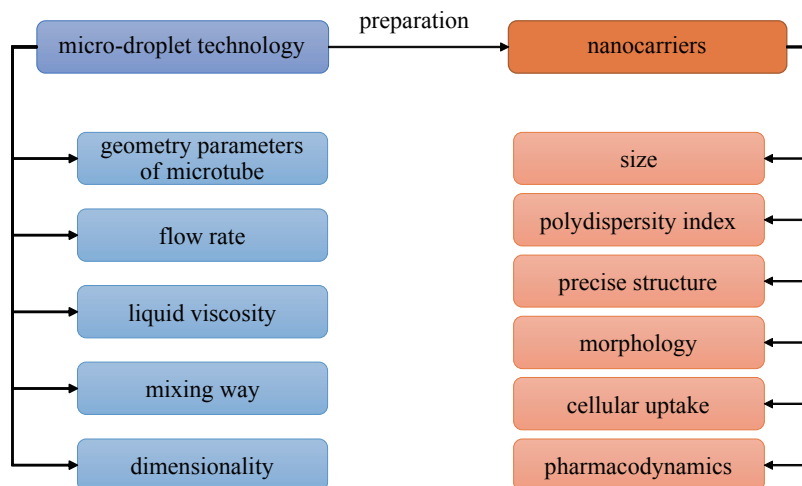
02>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

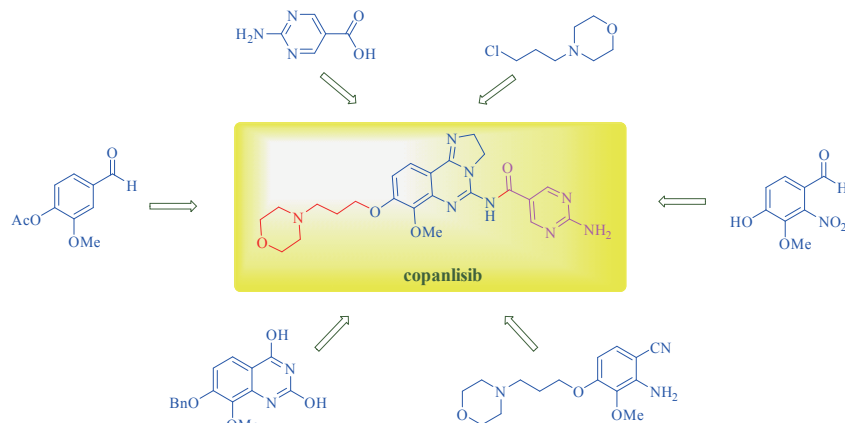
- 139 膜控释药片剂的包衣技术研究进展·····袁春平, 区淑蕴, 侯惠民*
Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets·····
·····YUAN C P, OU S Y, HOU H M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 148 微液滴制备技术在功能化纳米载体构建中的应用·····沈小钟, 葛铭晨, 付泯宇, 王亚晶*
Application of Micro-droplet Technology in Preparation of Functionalized Nanocarriers·····
·····SHEN X Z, GE M C, FU M Y, WANG Y J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.002



Application of Micro-droplet Technology in the Preparation of Functionalized Nanocarriers

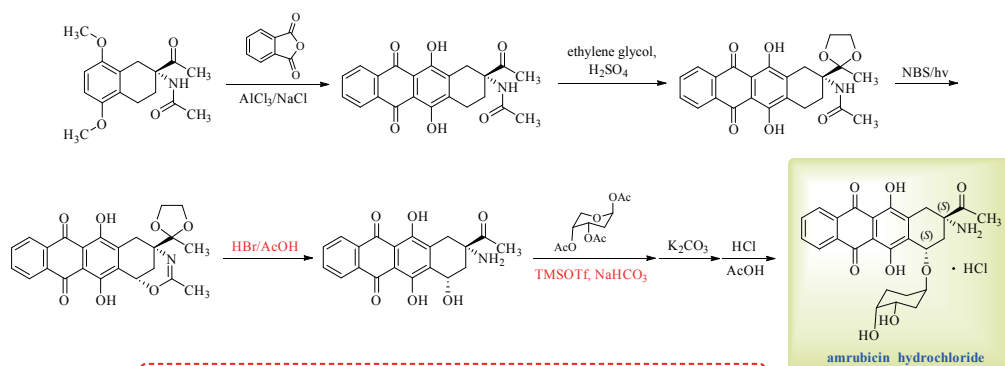


· 研究论文 (Paper) ·

Comparison of H Membrane Prepared by HHL Method and Spray Coating Membrane

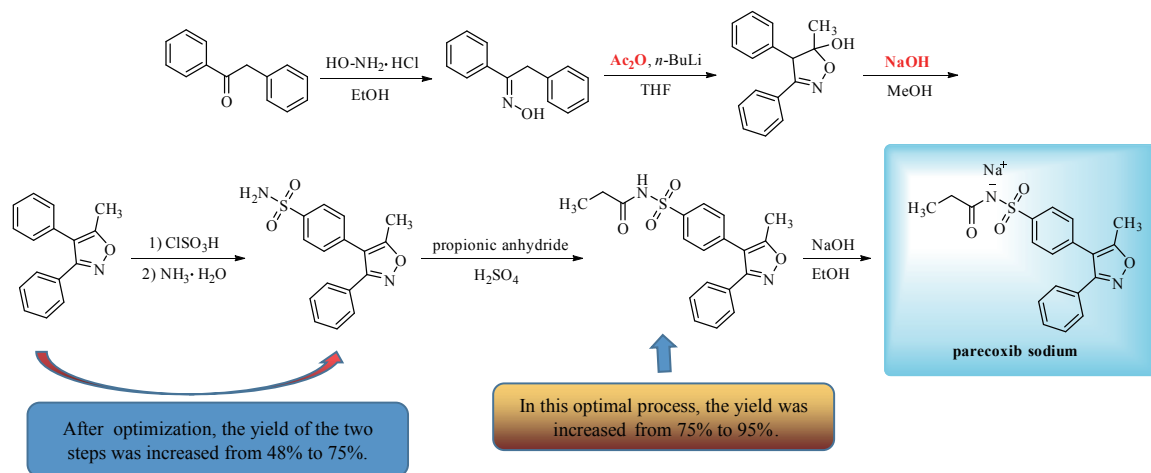
Contents	H membrane	Spray coating membrane
Properties and permeation rule of the membrane (custom-designed osmotic water permeation volume measuring device)	The permeation rule was consistent. The osmotic water permeation volume was inversely proportional to the membrane thickness, and proportional to the content of porogen.	
Chemical structure (infrared spectrum analysis)	The chemical structure was identical. There were no chemical reactions during the mechanical and physical blending preparation process.	
Microstructure (SEM)	Smooth and flat	Uneven and rough
Surface	Gully-shape	Sponge-like honeycomb
Cross section		

Notes: "HHL Method" refers to Hot melt extrusion of membrane - Heat skin coating - Laser melt cutting (abbreviated as HHL)

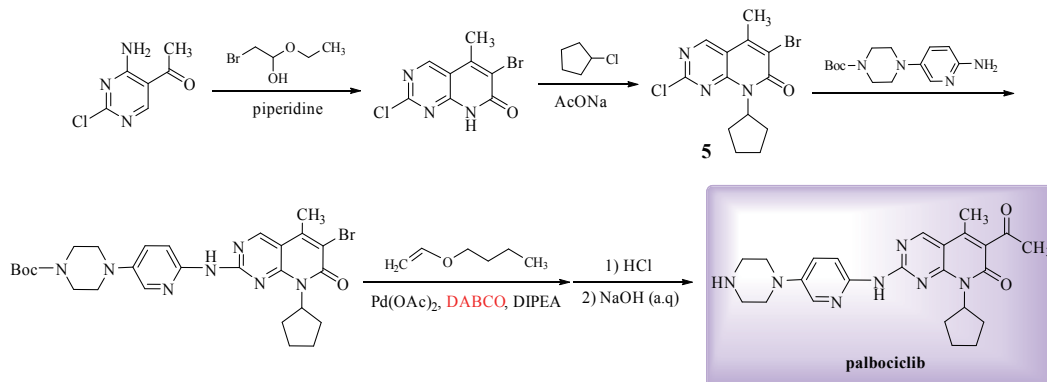


Amrubicin hydrochloride was synthesized with a purity of 99.8% and an overall yield of 39.5%. The optimized process was suitable for industrial production.

182 帕瑞昔布钠的合成工艺改进.....刘彦龙, 胡中元, 邢磊, 郭亚辉, 刘飞*
Improved Synthesis of Parecoxib Sodium.....LIU Y L, HU Z Y, XING L, GUO Y H, LIU F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.006

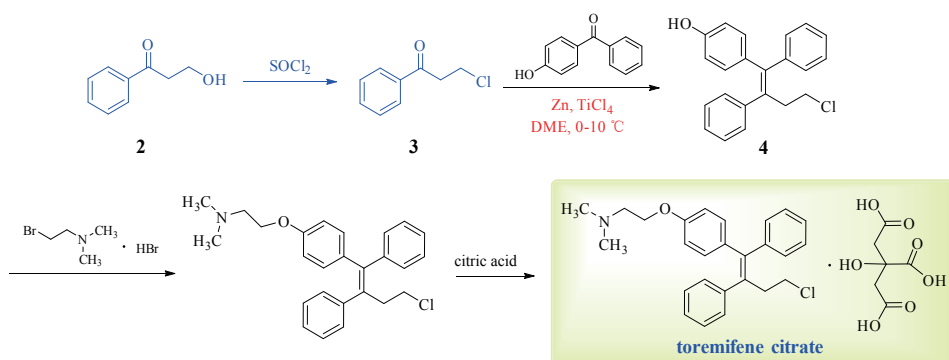


186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经纬, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳*
Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



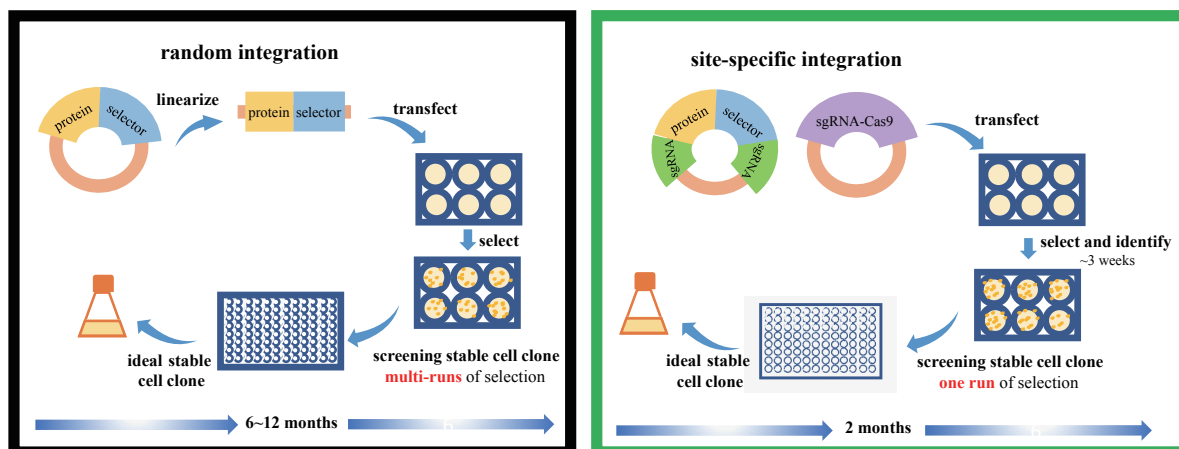
Palbociclib was prepared with a total yield of 46%, and a purity of 99.7%, and the synthetic method of **5** has not yet been reported in literature.

190 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进.....邱钰, 张娟
Improved Synthesis of Toremifene Citrate.....QIU S, ZHANG J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008



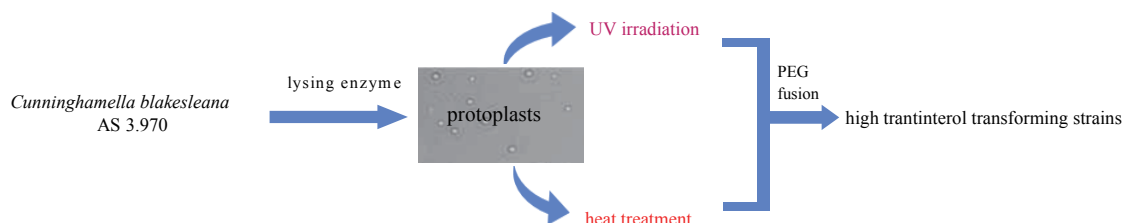
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product. The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (Z)-isomer ratio of **4** was high (Z:E=8:1).

- 194 CHO-S 高产量细胞株的新型构建方法及其评价.....赵梦琳, 刘继东, 朱祥平, 路慧丽, 朱建伟*
A New Construction Method and Its Evaluation for High-expression Cell Lines of CHO-S Cells
.....ZHAO M L, LIU J D, ZHU X P, LU H L, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.009

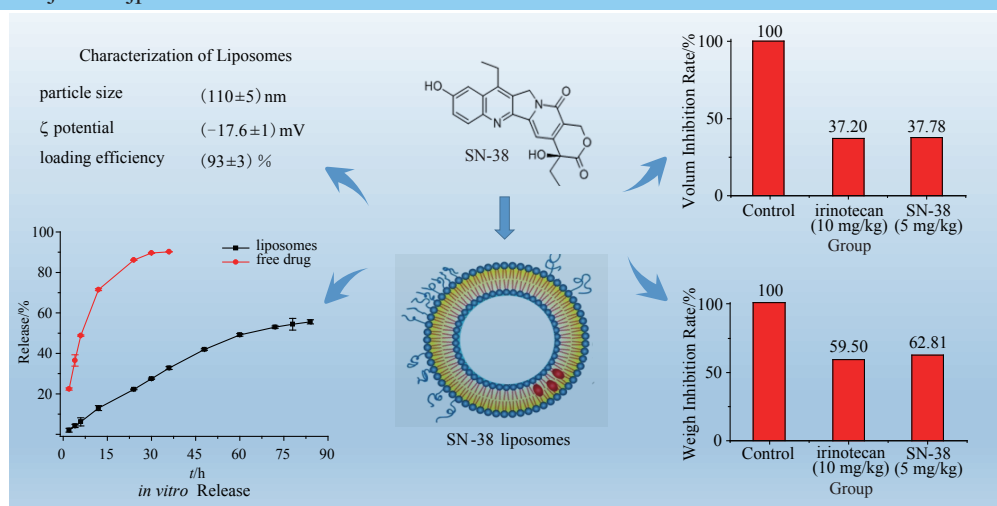


The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.

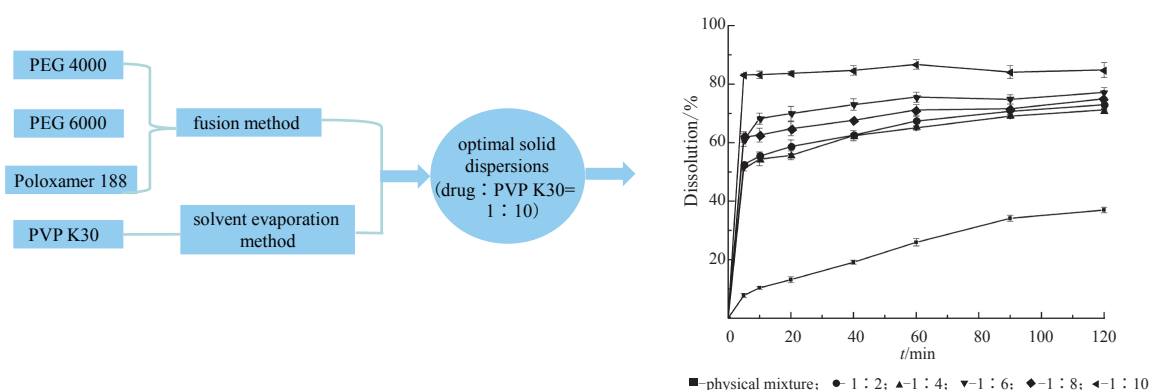
- 200 不对称灭活原生质体融合技术选育川丁特罗高效转化菌株.....王雨琪, 林 涵, 陈 羽, 巩 庚, 徐 威*
Breeding of High Trantinterol Transforming Strains by Protoplast Fusion of Asymmetric Inactivation
.....WANG Y Q, LIN H, CHEN Y, GONG G, XU W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.010



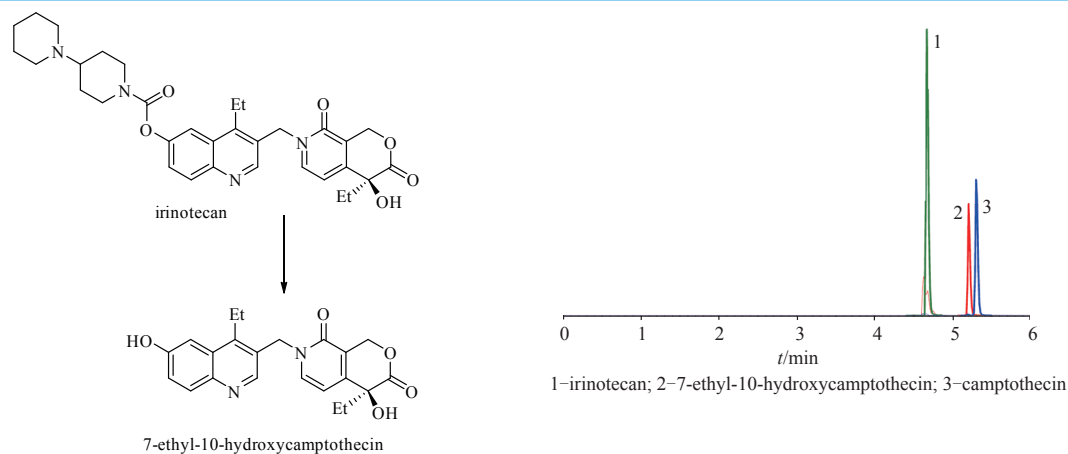
- 204 SN-38 脂质体制备、质量评价及初步药效学研究.....孙 丽, 孙考祥*, 陈伶俐
Preparation, Quality Evaluation and Preliminary Pharmacodynamics of SN-38 Liposomes.....
.....SUN L, SUN K X*, CHEN L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.011



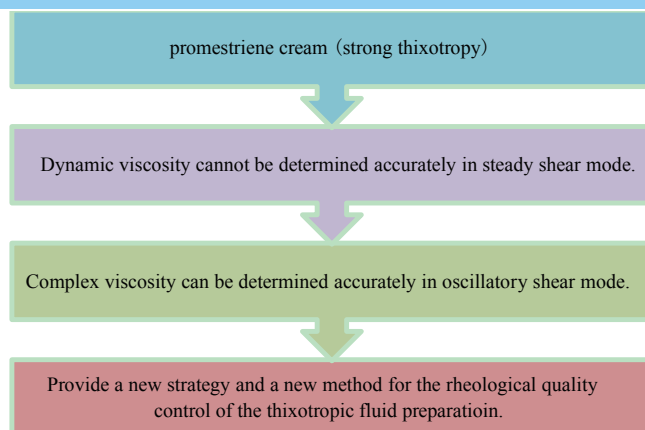
- 210** 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征·····徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周 欢*
Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions·····
·····XU D F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



- 216** 人血浆中伊立替康及其活性代谢产物的HPLC-MS/MS 法测定·····汪 源, 吴丽婷, 范颖超, 林 凤, 庄文芳*
Determination of Irinotecan and Its Active Metabolite in Human Plasma by HPLC-MS/MS
·····WANG Y, WU L T, FAN Y C, LIN F, ZHUANG W F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.013



- 220** 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立·····吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 凌 霞, 王林波*
Establishment of Quality Control Method for Rheological Properties of Promestriene Cream·····
·····WU X L, MA J F, REN F L, LING X, WANG L B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.014



- 226 注射用粉末剂型仿制药一致性评价关键技术要点解析·····盖荣银, 赵同新, 姚劲挺, 黄涛宏, 谢沐风*
Analysis of Key Evaluation Points for Consistency Evaluation of Generic Drug Dosage Forms for Injection·····GAI R Y, ZHAO T X, YAO J T, HUANG T H, XIE M F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.015
- 229 FDA-EU 药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响·····范琳琳, 梁 毅*
Implementation of FDA-EU Mutual Recognition Agreement for the Impact of Pharmaceutical Enterprises in China·····FAN L L, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.016
- 233 欧盟药品上市许可持有人制度下药品共用生产设施风险管理研究及对我国的借鉴·····汤 涵, 魏靖哲, 蒋 蓉*
Research on Europe Risk Management of Drug Shared Facility under Marketing Authorization Holder Institution and Its Enlightenment·····ANG H, WEI J Z, JIANG R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.017
- 237 药械产品存放现场温湿度动态实时监控系统设计·····田建军, 王 亮, 申月波, 焦雄飞, 韩凤田
Design of Field Storage Temperature and Humidity Dynamic Real-time Monitor and Control System for Medical Products·····TIAN J J, WANG L, SHEN Y B, JIAO X F, HAN F T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.018

广告索引 (215)

《中国医药工业杂志》征订 (240)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.2 February 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
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	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	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	Assist Sponsor	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
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	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*102*zh*P*20.00* *18*2019-02

2019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



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
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)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

丁 健* (DING Jian)

侯惠民* (HOU Huimin)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

孔德云 (KONG Deyun)

李绍顺 (LI Shaoshun)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

王广基* (WANG Guangji)

吴晓明 (WU Xiaoming)

杨胜利* (YANG Shengli)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

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

陈 兵 (CHEN Bing)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

胡文浩 (HU Wenhao)

李明华 (LI Minghua)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

潘广成 (PAN Guangcheng)

唐 岳 (TANG Yue)

王 浩△ (WANG Hao)

王军志 (WANG Junzhi)

魏宝康 (WEI Baokang)

杨 超 (YANG Chao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张 霁 (ZHANG Ji)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 斌 (ZHOU Bin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

程卯生 (CHENG Maosheng)

邓卫平 (DENG Weiping)

丁锦希 (DING Jinxi)

董 琳 (DONG Lin)

范代娣 (FAN Daidi)

方 浩 (FANG Hao)

冯 军 (FENG Jun)

傅 磊 (FU Lei)

甘 勇 (GAN Yong)

干荣富 (GAN Rongfu)

古双喜 (GU Shuangxi)

郭 文 (GUO Wen)

何 军 (HE Jun)

何 菱 (HE Ling)

何严萍 (HE Yanping)

胡海峰 (HU Haifeng)

胡又佳 (HU Youjia)

黄则度 (HUANG Zedu)

黄志红 (HUANG Zhihong)

金 拓 (JIN Tuo)

李范珠 (LI Fanzhu)

李建其 (LI Jianqi)

李三鸣 (LI Sanming)

刘东飞 (LIU Dongfei)

刘玲玲 (LIU Lingling)

刘新泳 (LIU Xinyong)

刘 忠 (LIU Zhong)

柳 红 (LIU Hong)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

卢 懿 (LU Yi)

陆伟根 (LU Weigen)

陆伟跃 (LU Weiyue)

罗国强 (LUO Guoqiang)

罗一斌 (LUO Yibin)

吕 扬 (LÜ Yang)

马 璟 (MA Jing)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

潘卫三 (PAN Weisan)

朴虎日 (PIAO Huri)

邵 蓉 (SHAO Rong)

沈 琦 (SHEN Qi)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

苏为科 (SU Weike)

孙会敏 (SUN Huimin)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

孙 逊 (SUN Xun)

汤 磊 (TANG Lei)

陶 涛 (TAO Tao)

涂家生 (TU Jiasheng)

涂 涛 (TU Tao)

屠永锐 (TU Yongrui)

王建新 (WANG Jianxin)

王 健 (WANG Jian)

王 旻 (WANG Min)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王 彦 (WANG Yan)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴 彤 (WU Tong)

吴 伟 (WU Wei)

吴 勇 (WU Yong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨 明 (YANG Ming)

杨苏蓓 (YANG Subei)

杨玉社 (YANG Yushe)

殷 明 (YIN Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张福利 (ZHANG Fuli)

张启明 (ZHANG Qiming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张卫东 (ZHANG Weidong)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

郑起平 (ZHENG Qiping)

钟大放 (ZHONG Dafang)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

周建平 (ZHOU Jianping)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

朱建英 (ZHU Jianying)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

***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): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

库潘尼西合成研究进展

杨德志¹, 汪蓓蓓², 袁泽利^{1*}

(1. 遵义医学院药学院, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医学院医学与生物学研究中心, 贵州遵义 563000)

摘要: 库潘尼西是一种新型口服磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂。临床用于已接受至少 2 种系统性疗法治疗后病情复发的或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者的治疗。本文综述了库潘尼西的合成路线, 根据原料及中间体的不同, 报道了 7 条合成路线, 其中, 以 2-氨基-3-甲氧基-4-[3-(4-吗啉基)丙氧基]苯甲腈为原料的 2 条合成路线原料易得、成本低、反应步骤少、总收率高, 适合工业化生产。

关键词: 库潘尼西; 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂; 滤泡性淋巴瘤; 合成路线; 研究进展

中图分类号: R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2019)02-0158-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.003

Research Progress on Synthesis of Copanlisib

YANG Dezhi¹, WANG Beilei², YUAN Zeli^{1*}

(1. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000;

2. Research Center for Medicine and Biology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

ABSTRACT: Copanlisib is a novel oral phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor, and it has been used for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma who have received at least two prior systemic therapies. Based on different materials and intermediates, seven synthetic routes have been reported. The two synthetic routes, which uses 2-amino-3-methoxy-4-(3-morpholinopropoxy)benzonitrile as the original material to synthesize copanlisib, are suitable for industrial production due to the advantages such as simple operation, low cost and high total yield.

Key Words: copanlisib; phosphoinositide 3-kinase (PI3K) inhibitor; follicular lymphoma; synthetic route; research progress

滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 是最常见的惰性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 发病率位于 NHL 的第二位, 仅次于弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[1]。FL 患者常见症状是淋巴结肿大, 同时可能伴有盗汗、疲惫和体质量下降等^[2]。FL 的临床病程长、复发率高、易向弥

漫大 B 细胞淋巴瘤转化, 给临床治疗带来极大困难^[3]。因此, 研发疗效好、安全性高的抗 NHL 药物有重要意义。

库潘尼西 (copanlisib, **1**), 化学名为 2-氨基-N-[2,3-二氢-7-甲氧基-8-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-咪唑并[1,2-c]喹啉-5-基]-5-嘧啶甲酰胺。本品是由德国拜耳 (Bayer) 公司开发的一种新颖的口服磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂, 主要抑制恶性 B 细胞上表达的 PI3K- α 和 PI3K- δ 亚型^[4], 于 2017 年 9 月被美国 FDA 加速批准上市, 并获得孤儿药地位, 商品名 Aliqopa, 用于已接受至少 2 种系统性疗法治疗后病情复发的或难治性滤泡性淋巴瘤成人患者的治疗。本品最常见的不良反应为高血

收稿日期: 2018-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360471、81660575)

作者简介: 杨德志 (1989—), 男, 博士, 主要从事基于靶点的抗肿瘤药的设计、合成及生物活性研究。

E-mail: lpydz@163.com

通信联系人: 袁泽利 (1977—), 男, 博士, 教授, 主要从事新型药物分子的设计合成及其生物活性研究。

Tel: 0851-28642340

E-mail: zlyuan@zmc.edu.cn

糖、腹泻、高血压、疲劳、白细胞减少、恶心、中性粒细胞减少、下呼吸道感染和血小板减少等^[5]。

1 的分子结构(图1)由吗啉侧链(a)、二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉(b)及2-氨基嘧啶-5-甲酰(c)三部分构成。其中a和c是非常价廉的商业化原料,且制备方便;而b部分的构建是**1**合成的难点。本文按起始原料不同总结了7条**1**的合成路线。

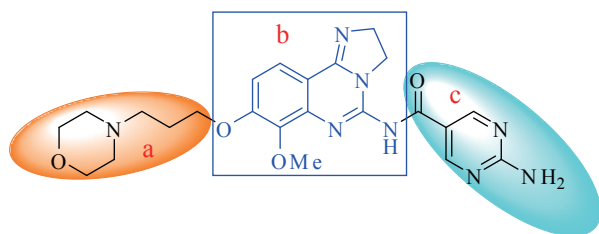


图1 **1** 的结构式
Fig.1 Structure of **1**

1 以乙酰香兰素(2)为起始原料

1.1 化合物**2**在浓硝酸作用下经硝化反应得4-乙酰基-2-甲氧基-3-硝基乙酸苯酯(**3**),在碳酸钾催化下水解得4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛(**4**),然后在碳酸钾作用下,经苄溴保护羟基得4-苄氧基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛(**5**),**5**与氨水、单质碘经氧化反应得4-苄氧基-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈(**6**)^[6]。**6**在乙酸作用下,经铁粉还原得2-氨基-4-苄氧基-3-甲氧基苯甲腈(**7**),**7**与乙二胺、硫单质闭环得3-苄氧基-6-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)-2-甲氧基苯胺(**8**)^[7]。**8**在弱碱三乙胺作用下,与溴化氰环合得8-苄氧基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-胺(**9**)。**9**在三氟乙酸作用下脱苄基得5-氨基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-8-醇(**10**),随后在碳酸铯作用下与4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐进行亲核取代得7-甲氧基-8-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-胺(**11**),最后**11**与2-氨基嘧啶-5-甲酸在缩合剂六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷(PyBOP)和有机碱*N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)催化下进行酸胺缩合得目标化合物**1**(路线①,图2)^[8-12]。该法在合成中间体**3**时使用易爆的浓硝酸

作硝化试剂;在合成中间体**6**时使用氨和碘催化,容易形成高灵敏性爆炸物质三碘化氮,危险性大;在合成中间体**8**时,使用硫作催化剂,而硫在清洁过程中极难清除,这就提高了生产成本。此外,合成中间体**9**时,使用毒性较大的溴化氰,存在安全隐患,不适于放大生产。

1.2 按照上述“1.1”法以**2**为原料制备中间体**9**,在PyBOP催化下,**9**与2-氨基嘧啶-5-甲酸经酸胺缩合得2-氨基-*N*-(8-苄氧基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(**12**),然后在三氟乙酸作用下脱除苄基得2-氨基-*N*-(8-羟基-7-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(**13**);或按照上述“1.1”法制备中间体**10**,然后以PyBOP为催化剂,**10**与2-氨基嘧啶-5-甲酸经酸胺缩合得**13**。最后在碳酸铯作用下与4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐经亲核取代得目标化合物**1**(路线②,图3)^[11-13]。该法在路线①的基础上,仅仅将反应顺序进行细微调整,不适于大规模生产。

1.3 以中间体**4**为起始原料,在氨水、单质碘作用下得4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲腈(**14**),在碳酸铯作用下与4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐经亲核取代得3-甲氧基-4-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-2-硝基苯甲腈(**15**),随后在乙酸催化下,经铁粉还原得2-氨基-3-甲氧基-4-[3-(4-吗啉基)丙氧基]苯甲腈(**16**)。然后**16**与乙二胺及硫在微波条件下反应得6-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-[3-(4-吗啉基)丙氧基]苯胺(**17**),与溴化氰在三乙胺作用下环合得**11**,最后与2-氨基嘧啶-5-甲酸经酸胺缩合得**1**(路线③,图4)^[11]。该法合成路线较短,原料易得;但合成中间体**14**时,同样存在可形成高灵敏性爆炸物质三碘化氮的问题,不适合大规模生产。

1.4 以**2**为起始原料,先在浓硫酸催化下经硝化反应,随后在碳酸钾作用下水解,然后经盐酸酸化得中间体**4**。**4**在碳酸钾条件下与4-(3-氯丙基)吗啉盐酸盐经亲核取代得3-甲氧基-4-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-2-硝基苯甲醛(**18**),与乙二胺在*N*-溴代



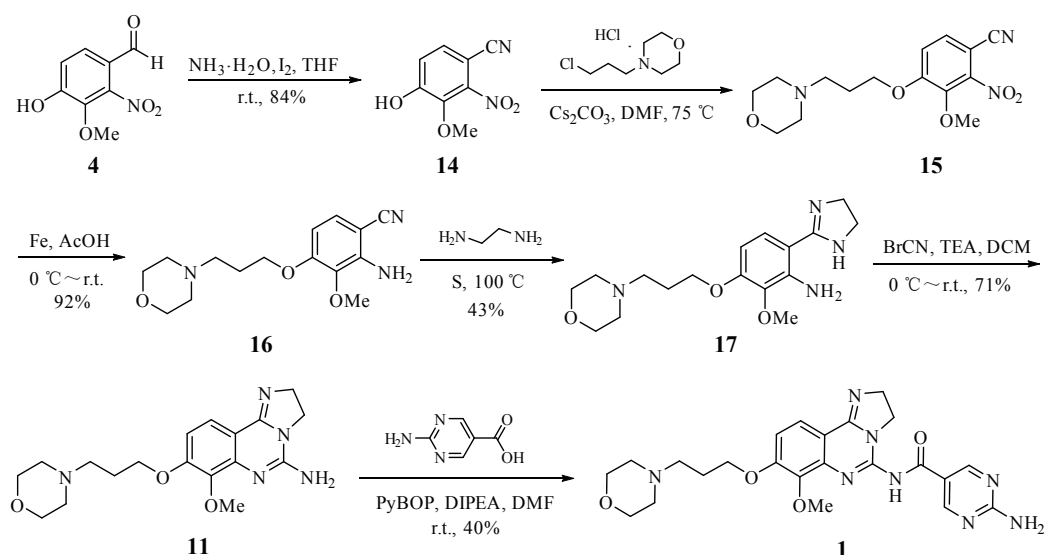


图 4 1 的合成路线③
Fig.4 Synthetic Route ③ of 1

丁二酰亚胺 (NBS) 作用下经环化得 4-[3-(4-(4,5-二氢-1*H*-咪唑-2-基)-2-甲氧基-3-硝基苯氧基)-丙基]吗啉 (**19**)。**19** 经钨炭催化氢化还原得 **17**, 然后在弱碱三乙胺作用下与氰化溴环合得 **11**。最后在缩合剂 *N*-[3-(二甲胺基)丙基]-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 及 4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 作用下, 与 2-氨基嘧啶-5-甲酸经酸胺缩合得目标化合物 **1** (路线④, 图 5)^[14-16]。该法合成步骤少, 原料易得; 使用乙二胺及 NBS 将醛基直接转化为咪唑啉, 避免了上述反应路线中使用氨和碘将醛转化为腈的安全问题和硫的问题, 具有工业化生产潜力; 但同样使用了毒性较大的溴化氰, 存在安全隐患; 且使用贵金属钨催化剂, 成本较高, 不适合工业化生产。

2 以 7- 苄氧基 -8- 甲氧基喹唑啉 -2,4- 二醇 (20) 为起始原料

化合物 **20** 在三氯氧磷作用下, 经氯代得 7- 苄氧基 -2,4- 二氯 -8- 甲氧基喹啉 (**21**), 随后与 2- 氨基乙醇经亲核取代得 2-[(7- 苄氧基 -2- 氯 -8- 甲氧基喹啉 -4- 基) 氨基] 乙醇 (**22**), 然后在氯化

亚砷作用下，经环合得 8- 苄氧基 -5- 氯 -7- 甲氧基 -2,3- 二氢咪唑并噻唑啉 (23)，再与氨水经亲核取代得 9。最后照“1.1”法中由 9 制备 1 的步骤合成目标化合物（路线⑤，图 6）^[11-12]。该法合成路线短，原料易得，安全环保；但合成 22 时，化合物 21 上的 2 个氯原子易发生副反应，会对产品的质量及纯化工工艺带来不利影响，加大生产成本，不适于大规模生产。

3 以 2-氨基-3-甲氧基-4-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-
苯甲腈 (16) 为起始原料

3.1 16 与苯甲酰异氰酸酯在二噁烷中经环合反应得 4-氨基-8-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-喹唑啉-2(1*H*)-酮 (**24**), 与 2-氯乙醇反应得 7-甲氧基-8-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-2,6-二氢咪唑并[1,2-*c*]喹唑啉-5(3*H*)-酮 (**25**)。 **25** 先与三氯氧磷进行氯取代, 再与氨水发生亲核取代得 **11**, 最后与 2-氨基嘧啶-5-甲酸在 PyBOP 和 1,5-二氮杂二环[4,3,0]-5-壬烯 (DBN) 作用下经酸胺缩合得目标化合物 **1**, 总收率 16.7% (路线⑥, 图 7)^[17]。该法原料易得, 反应步骤少, 经济环保, 有利于工业化生产。

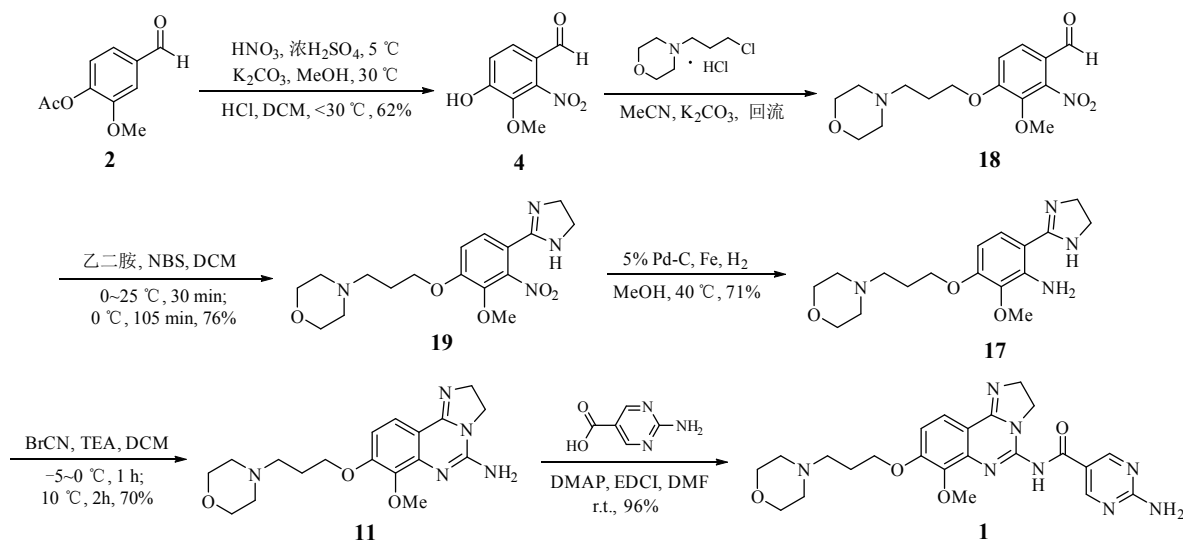


图 5 1 的合成路线④

Fig.5 Synthetic Route ④ of 1

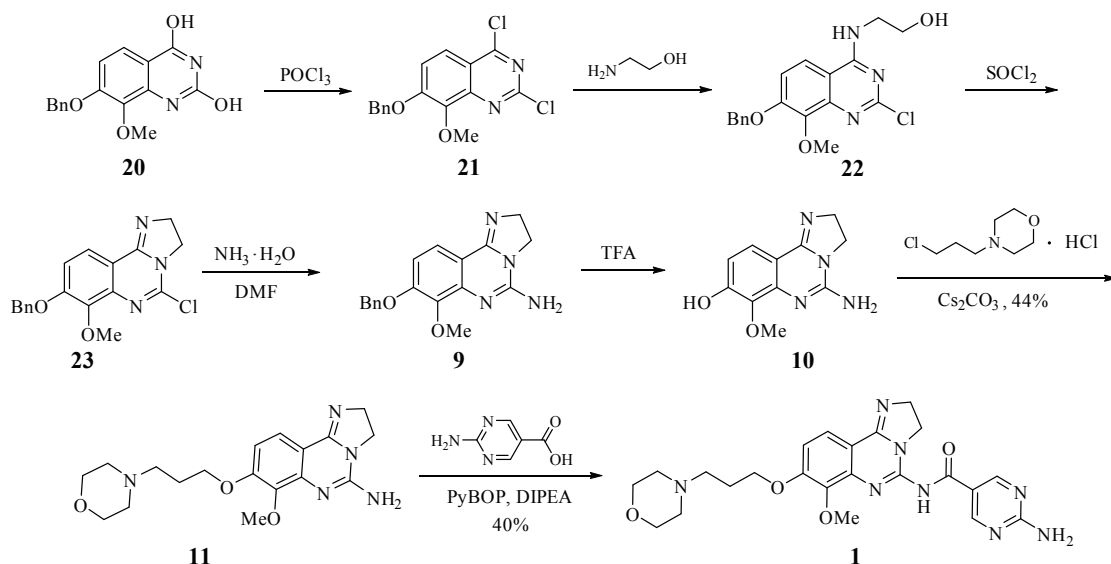


图 6 1 的合成路线⑤

Fig.6 Synthetic Route ⑤ of 1

3.2 化合物 **16** 与盐酸胍在强碱氢氧化钠作用下经环合得 2-氨基-8-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-喹唑啉-4(3H)-酮 (**26**)，与 2-氨基嘧啶-5-甲酸在苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (BOP) 和 DBN 作用下经酰胺缩合得 2-氨基-N-[8-甲氧基-7-(3-吗啉基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑

啉-2-基]嘧啶-5-甲酰胺 (**27**)，与三氯氧磷经氯代后，再与 2-氯乙胺盐酸盐经环合反应得目标化合物 **1**，总收率 25.8% (路线⑦，图 8)^[18]。该法原料易得，工艺简洁，经济环保，有利于工业化生产。

上述路线中，以 **16** 为起始原料的 2 条路线原料易得，工艺简洁，安全环保，反应步骤少，具有

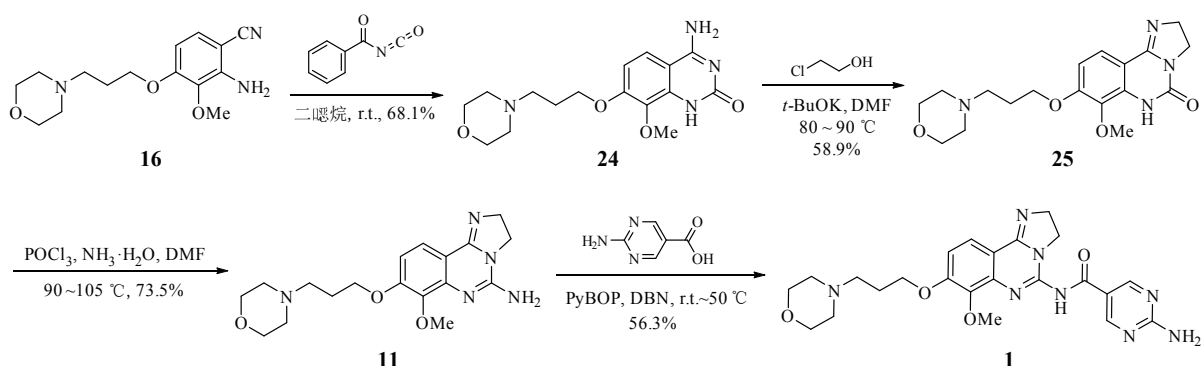


图 7 1 的合成路线⑥

Fig.7 Synthetic Route ⑥ of 1

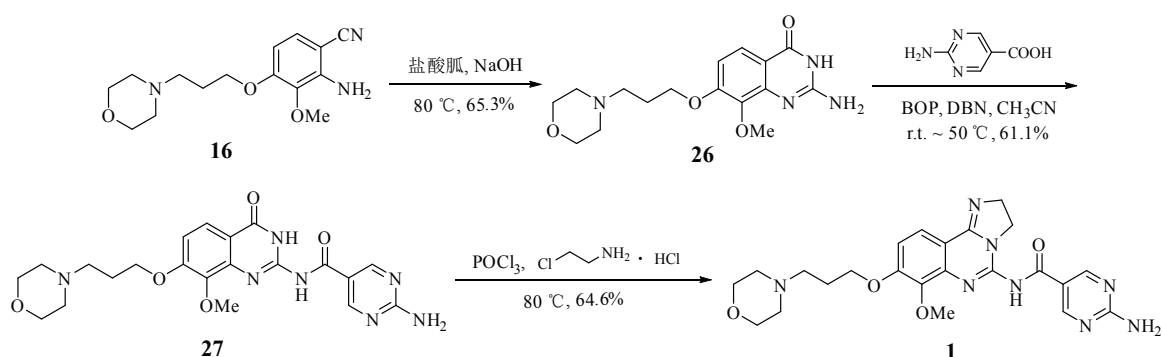


图 8 1 的合成路线⑦

Fig.8 Synthetic Route ⑦ of 1

较大优势, 适合工业化生产。此外, 合成路线⑤的路线简洁, 原料易得, 安全环保, 也具有一定的优势; 但是氯化后的喹唑啉环上有 2 个氯原子, 在后续的亲核取代反应中可能会产生较多的杂质。但是随着有机化学的发展, 相信一定会开发出更多简捷高效、绿色环保的工业化合成功能路线, 进而降低生产成本。

参考文献:

- [1] 徐 兵. 滤泡性淋巴瘤的诊断及治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(11): 928-935.
- [2] 李春杏, 刘 桦, 孙桂凤, 等. 复发性滤泡性淋巴瘤治疗新药 copanlisib 的药理作用与临床评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(1): 27-31.
- [3] MENSAH F, BLAIZE J P, BRYAN L. Spotlight on copanlisib and its potential in the treatment of relapsed/refractory follicular lymphoma: evidence to date [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 4817-4827.
- [4] MARKHAM A. Copanlisib: first global approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(18): 2057-2062.
- [5] U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to copanlisib for relapsed follicular lymphoma [EB/OL]. [2017-09-14]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm576098.htm>.
- [6] 王 金, 胡 晓, 王文玲, 等. 芳香腈类化合物的合成方法: 中国, 107382771 A [P]. 2017-11-24.
- [7] MOHAMMADPOOR-BALTORK I, ABDOLLAHI-ALIBEIK M. Microwave-assisted facile and convenient synthesis of imidazolines [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2003, 24(9): 1354-1356.
- [8] SCOTT W J, HENTEMANN M F, ROWLEY R B, et al.

- Discovery and SAR of novel 2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]-quinazoline PI3K inhibitors: identification of copanlisib (BAY 80-6946) [J]. *ChemMedChem*, 2016, **11**(14): 1517-1530.
- [9] WU Y, DAI W, CHEN X, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]-quinazoline derivatives as novel phosphatidylinositol 3-kinase and histone deacetylase dual inhibitors [J]. *RSC Adv*, 2017, **7**(82): 52180-52186.
- [10] SHIMADA M, MURATA T, FUCHIKAMI K, *et al.* Fused azole-pyrimidine derivatives: WO, 2004029055 [P]. 2004-04-08.
- [11] HENTEMANN M, WOOD J, SCOTT W J, *et al.* Substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*] quinazoline derivatives useful for treating hyper-proliferative disorder associated with angiogenesis: WO, 200807150 A1 [P]. 2008-06-12.
- [12] SCOTT W, LIU N S, MOEWES M. Aminoalcohol substituted 2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazoline derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis: WO, 2012062748 A1 [P]. 2012-05-18.
- [13] SCHWARZ T, LIU N S, POLITZ O, *et al.* 2-Amino-*N*-[7-methoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5-yl]-pyrimidine-5-carboxamides: WO, 2017153220A1 [P]. 2017-09-14.
- [14] PETERS J G, STIEHL J, LOVIS K. Synthesis of copanlisib and its dihydrochloride salt: WO, 2016071426 A1 [P]. 2016-05-12.
- [15] PETERS J G, RUBENBAUER P, GOETZ D, *et al.* Synthesis of copanlisib and its dihydrochloride salt: WO, 2016071435 A2 [P]. 2016-05-12.
- [16] 彼得斯·J D, 施蒂尔·J, 洛维斯·K. Copanlisib及其二盐酸盐的合成: 中国, 201580059995.1 [P]. 2017-08-18.
- [17] 许学农. 库潘尼西的制备方法: WO, 2017049983 A1 [P]. 2017-03-30.
- [18] 许学农. 一种库潘尼西的制备方法: 中国, 105130997 A [P]. 2015-12-09.