

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

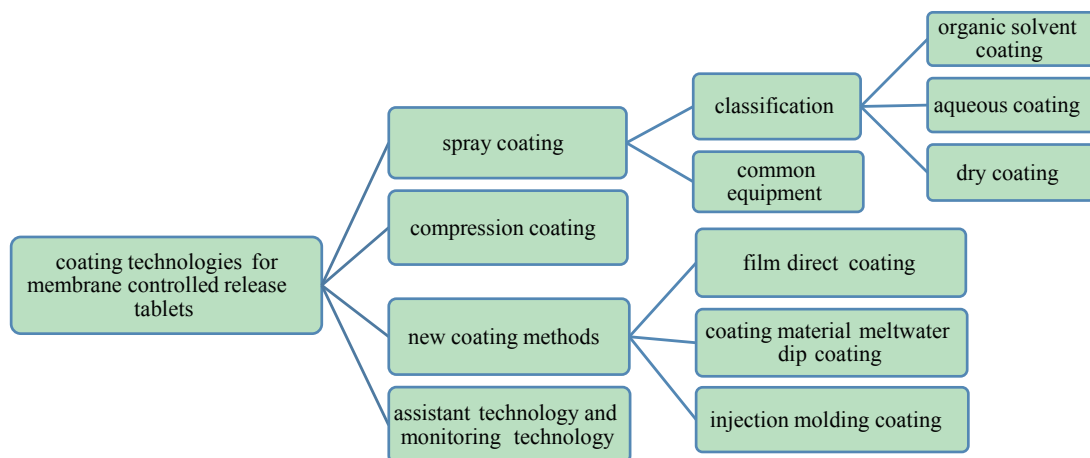


9 771001 825190

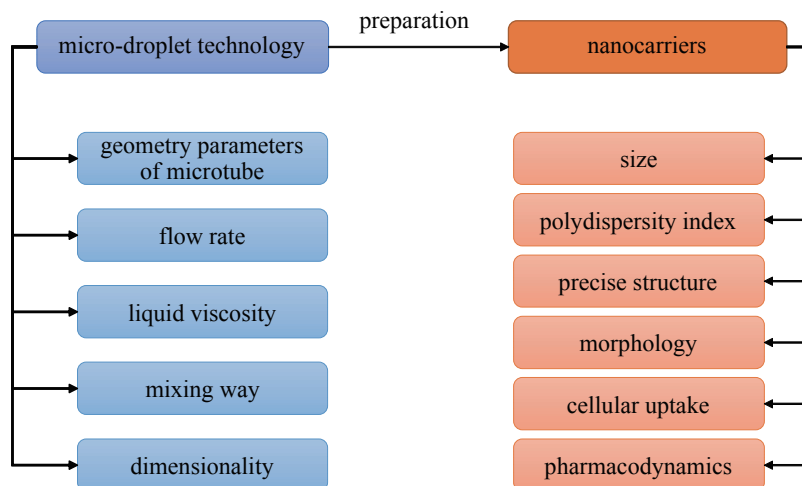
02>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

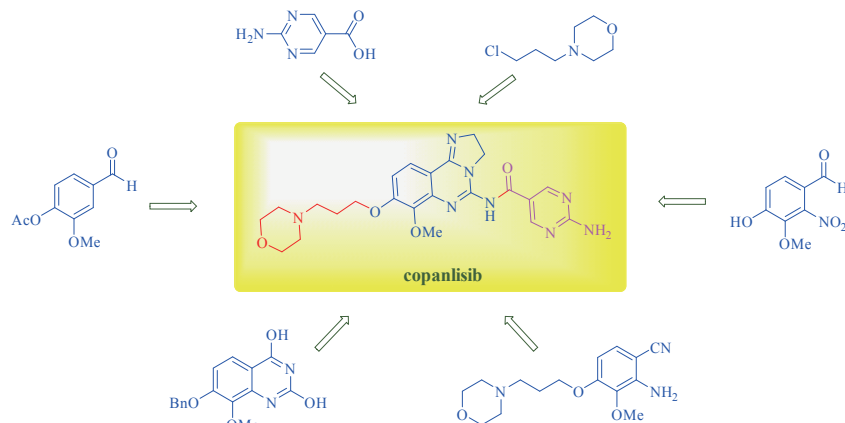
- 139 膜控释药片剂的包衣技术研究进展·····袁春平, 区淑蕴, 侯惠民*
Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets·····
·····YUAN C P, OU S Y, HOU H M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 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

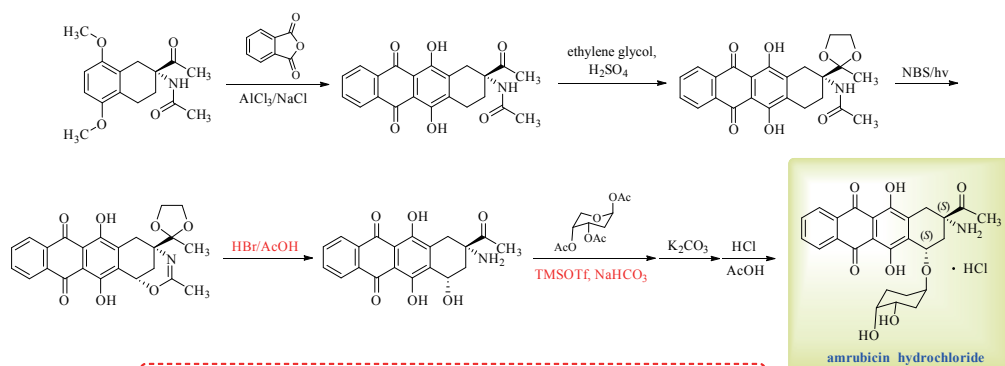


· 研究论文 (Paper) ·

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

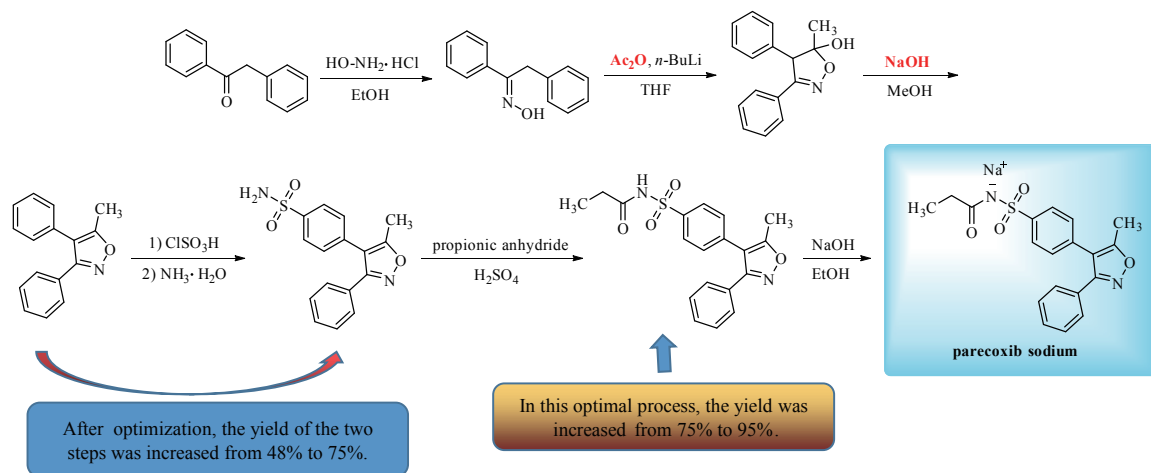
Contents	H membrane	Spray coating membrane
Properties and permeation rule of the membrane (custom-designed osmotic water permeation volume measuring device)	The permeation rule was consistent. The osmotic water permeation volume was inversely proportional to the membrane thickness, and proportional to 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)

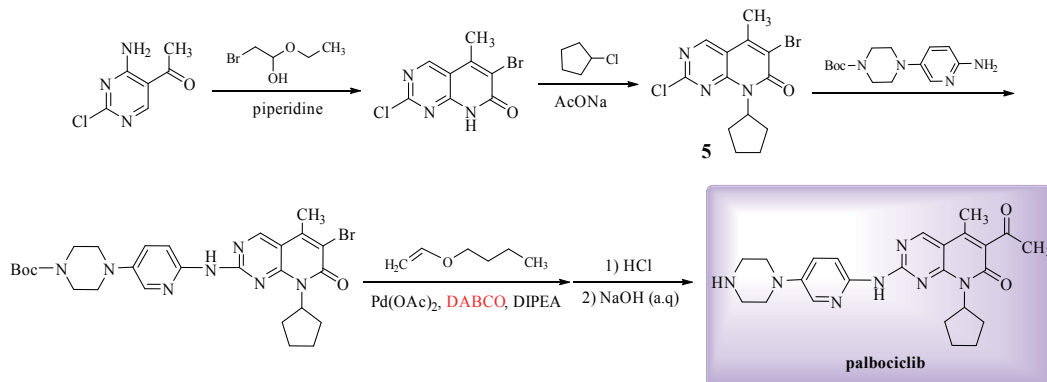


Amrubicin hydrochloride was synthesized with a purity of 99.8% and an overall yield of 39.5%. The optimized process was suitable for industrial production.

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

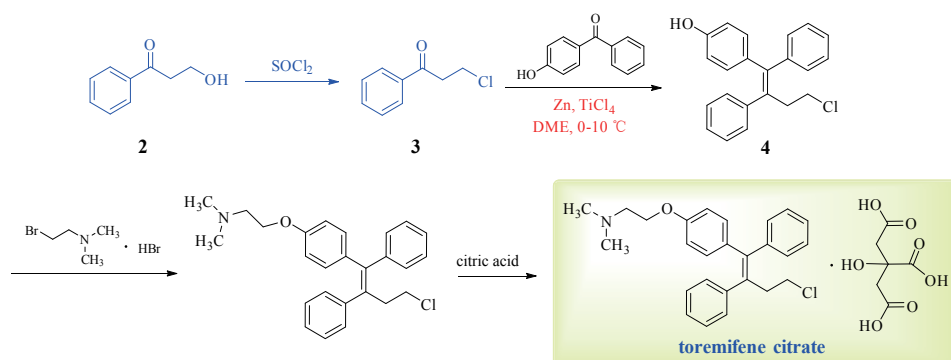


186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经纬, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳*
Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



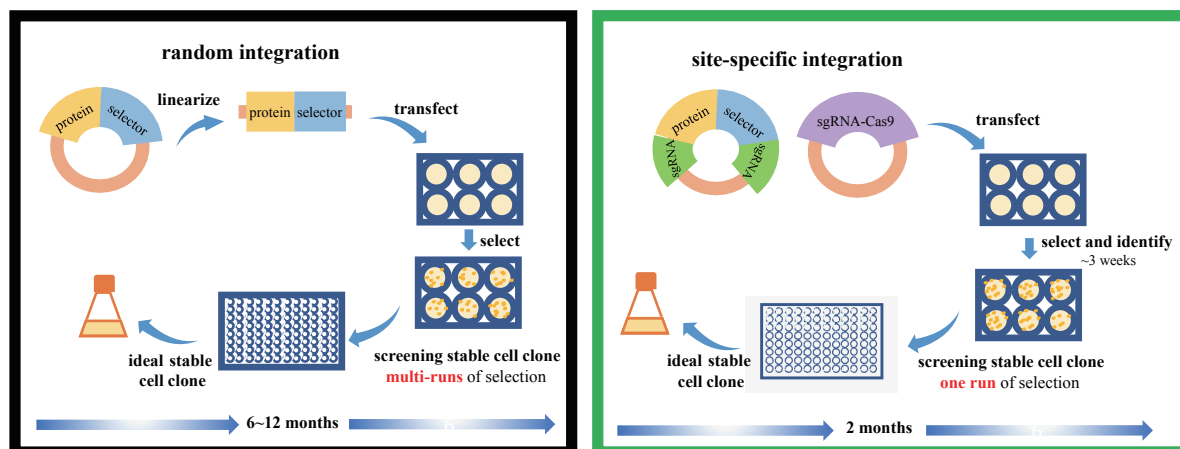
Palbociclib was prepared with a total yield of 46%, and a purity of 99.7%, and the synthetic method of **5** has not yet been reported in literature.

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



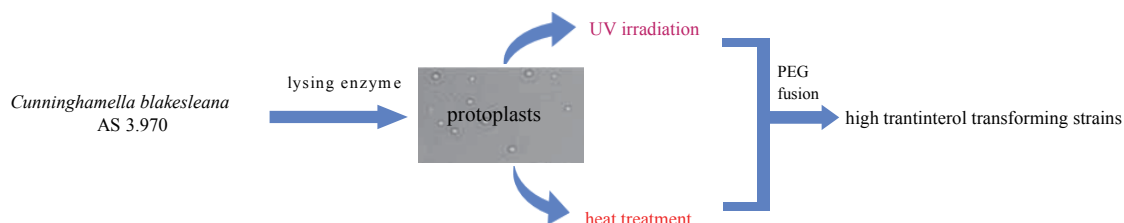
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product. The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (Z)-isomer ratio of **4** was high (Z:E=8:1).

- 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

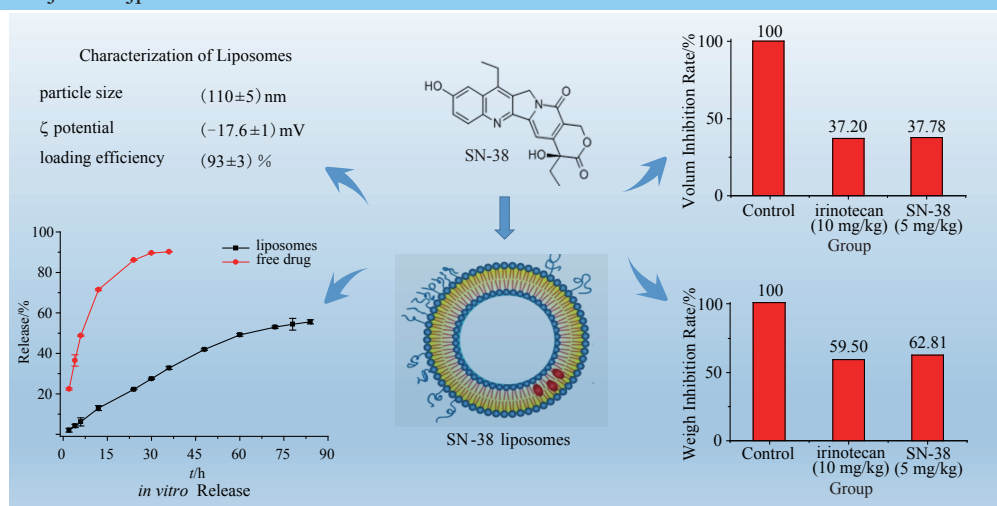


The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.

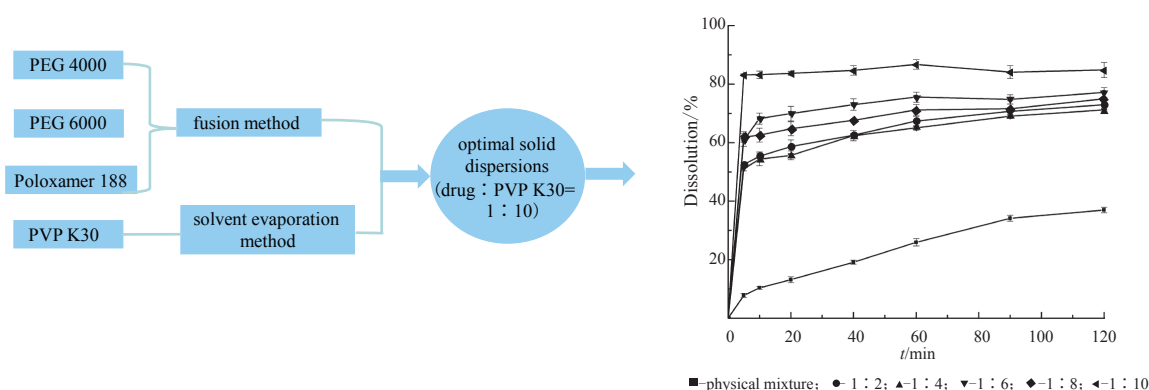
- 200 不对称灭活原生质体融合技术选育川丁特罗高效转化菌株.....王雨琪, 林 涵, 陈 羽, 巩 庚, 徐 威*
Breeding of High Trantinterol Transforming Strains by Protoplast Fusion of Asymmetric Inactivation
.....WANG Y Q, LIN H, CHEN Y, GONG G, XU W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.010



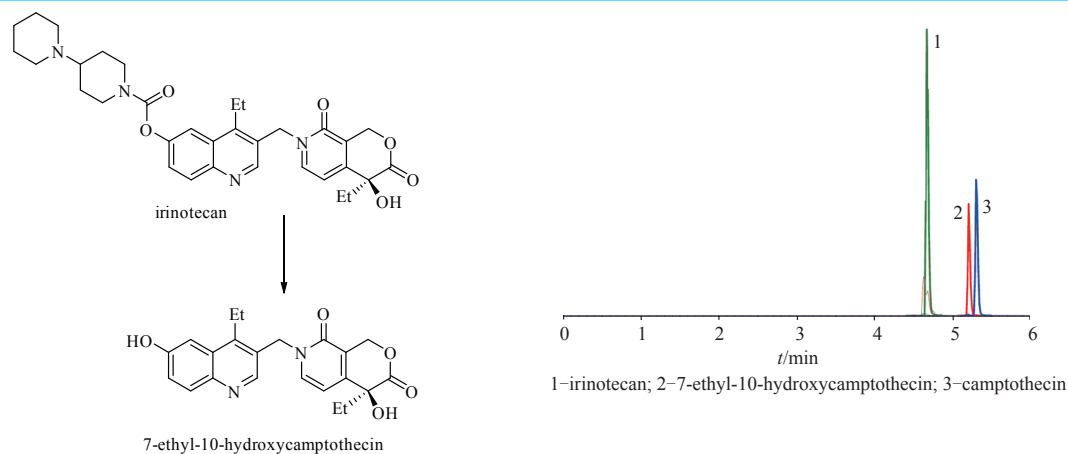
- 204 SN-38 脂质体制备、质量评价及初步药效学研究.....孙 丽, 孙考祥*, 陈伶俐
Preparation, Quality Evaluation and Preliminary Pharmacodynamics of SN-38 Liposomes.....
.....SUN L, SUN K X*, CHEN L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.011



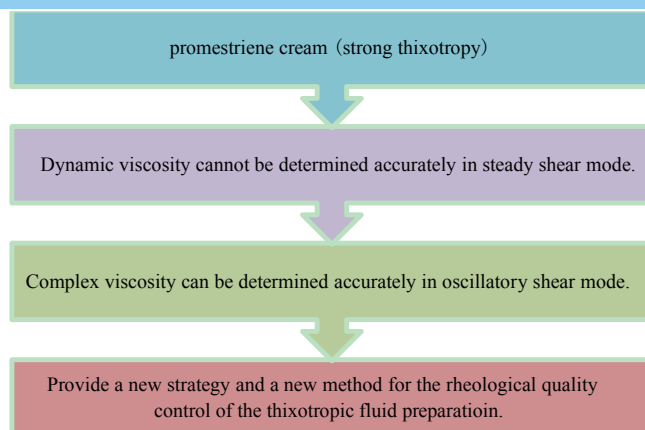
- 210** 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征.....徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周 欢*
Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions.....
.....XU D F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



- 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. Truiking 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)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

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)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志 (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

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)

盐酸氨柔比星的合成工艺优化

张乃华, 吴素珍, 鲍广龙, 林 林, 张贵民*

(鲁南制药集团股份有限公司, 国家手性制药工程技术研究中心, 山东临沂 273400)

摘要: 本研究对盐酸氨柔比星的合成工艺进行优化。(R)-2-乙酰基-2-乙酰氨基-5,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘(2)与邻苯二甲酸酐经傅-克酰基化后,直接以乙二醇为溶剂进行缩酮保护,再经光化环合得(4*S*,14*S*)-(+) -4-[1,1-(亚乙基二氧基)-乙基]-4,5-二氢-6,13-二羟基-4,14-亚甲基-2-甲基-14*H*-蒽并[3,2-*f*][1,3]噁吡辛因-7,12-二酮。然后采用氢溴酸/乙酸溶液代替稀硫酸作催化剂进行脱保护得(+) -9-氨基-4-去甲氧基-9-去氧柔红霉素酮,反应温度由80℃降低至50~55℃,反应时间由30 h缩短至4 h。采用三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)代替价昂的三氟甲磺酸银,再和1,3,4-三-*O*-乙酰基-2-脱氧-β-*D*-吡喃核糖进行糖苷化反应,降低了生产成本。然后经碳酸钾脱乙酰基、成盐反应,并经工艺控制(反应体系pH 1.3~1.8,析晶时间>3 h)得到目标化合物的热力学稳定性较好的β-晶型。优化后的工艺操作简便,反应时间短,总收率39.5%(以2计),适合工业化生产。

关键词: 盐酸氨柔比星; 抗肿瘤药; 工艺优化

中图分类号: R979.1; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)02-0177-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.005

Improved Synthetic Method of Amrubicin Hydrochloride

ZHANG Naihua, WU Suzhen, BAO Guanglong, LIN Lin, ZHANG Guimin*

(National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400)

ABSTRACT: An improved synthetic process of amrubicin hydrochloride was developed. (4*S*,14*S*)-(+) -4-[1,1-(Ethylenedioxy) ethyl]-4,5-dihydro-6,13-dihydroxy-4,14-methano-2-methyl-14*H*-anthra[3,2-*f*][1,3]oxazocine-7,12-dione was obtained from (R)-2-acetyl-2-acetamido-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2) through Friedel-Crafts acylation with phthalic anhydride, followed by ketalization in ethylene glycol, and photochemical cyclization with *N*-bromosuccinimide. Then (+)-9-amino-4-demethoxy-9-deoxydaunomycinone was prepared via a deprotection with hydrobromic acid/acetic acid instead of dilute sulfuric acid. The reaction temperature was reduced from 80℃ to 50-55℃, and the reaction time was shortened from 30 h to 4 h. Then it was subjected to glycosidation with 1,3,4-*tri-O*-acetyl-2-deoxy-β-*D*-pentopyranose in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, which was followed by a deacetylation and salification to afford the target compound. The β-crystalline form with good thermodynamic stability was obtained by keeping the pH of salification system to a value of 1.3-1.8, and the crystallization time more than 3 h. The optimized process was simple and time-saving, and the total yield was 39.5% (based on compound 2). It is more suitable for industrial production.

Key Words: amrubicin hydrochloride; antineoplastic agent; improved process

收稿日期: 2018-04-26

作者简介: 张乃华(1977—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 抗肿瘤药物。

Tel: 0539-5030630

E-mail: 15853856150@163.com

通信联系人: 张贵民(1969—), 男, 研究员, 主要从事药物研发及工程化研究。

Tel: 0539-5030319

E-mail: Lunanzhangguimin@163.com

盐酸氨柔比星(amrubicin hydrochloride, 1), 化学名为(7*S*,9*S*)-9-乙酰基-9-氨基-7-[(2*S*,4*S*,5*R*)-4,5-二羟基氧杂环己烷-2-基]氧基-6,11-二羟基-7,8,9,10-四氢-并四苯-5,12-二酮盐酸盐,是由日本住友制药株式会社(Dainippon Sumitomo Pharma)开发的以9-位氨基和糖结构为特征的、化学全合

成的新型蒽环霉素类抗肿瘤药物。与蒽环类药物多柔比星的作用机制略有不同, **1** 及其代谢物氨柔比星醇(amrubicinol)主要通过抑制拓扑异构酶 II 的活性, 最终导致 DNA 的断裂, 从而抑制肿瘤细胞增殖。本品于 2002 年在日本注册上市, 商品名为 Calsed(凯德), 临床用于非小细胞肺癌(NSCLC)及小细胞肺癌(SCLC)的治疗^[1-2]。

目前 **1** 的合成路线已有文献综述^[3]。其中比较经典的原研路线为^[4]: 以 5,8-二甲氧基-2-萘满酮为起始原料, 依次经 Bucherer-Bergs 反应、氢氧化钡水解、甲酯化、*D*-(-)-扁桃酸拆分、与二甲基亚砷缩合、锌/氢氧化钠还原以及乙酰化反应制得 (*R*)-2-乙酰基-2-乙酰胺基-5,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢萘 (**2**)。 **2** 和邻苯二甲酸酐经傅-克酰基化反应得 (*R*)-9-乙酰基-9-乙酰胺基-6,11-二羟基-7,8,9,10-四氢-并四苯-5,12-二酮 (**3**)。 **3** 在对甲苯磺酸作用下经乙二醇保护羰基得 (*R*)-(-)-9-乙酰胺基-9-[1,1-(亚乙基二氧基)乙基]-6,11-二羟基-7,8,9,10-四氢-并四苯-5,12-二酮 (**4**)。 **4** 与 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(DDH)或 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在光照作用下环合生成 (4*S*,14*S*)-(+)-4-[1,1-(亚乙基二氧基)乙基]-4,5-二氢-6,13-二羟基-4,14-亚甲基-2-甲基-14*H*-蒽并[3,2-*f*][1,3]噁吡辛因-7,12-二酮 (**5**)^[5]。 **5** 在硫酸的酸性条件下水解脱掉保护基制得 (+)-9-氨基-4-去甲氧基-9-去氧柔红霉素酮 (**6**)。此外, 1,3,4-三-*O*-乙酰基-2-脱氧-β-*D*-吡喃核糖 (**8**) 经三甲基溴硅烷溴代得 1-位溴代糖, 再在三氟甲磺酸银作用下与关键中间体 **6** 经取代反应生成糖苷, 然后在无水碳酸钾的碱性条件下脱除糖基上的乙酰保护基得氨柔比星 (**10**), 总收率 44% (以 **2** 计)。最后 **10** 经成盐反应制得目标产品 **1**^[3]。该法路线长, 所采用的核苷化试剂三氟甲磺酸银价昂, 不适于放大生产。

本研究以商业易得的 **2** 为起始原料, 参照文献方法合成取代糖基侧链 **8**^[6-7], 并对合成工艺进行改进 (图 1)。

①制备 **4** 时, 直接采用乙二醇代替原研文献中毒性较大的甲苯作反应溶剂, 催化剂用硫酸代替

对甲苯磺酸, 使反应温度由甲苯回流降低至 80 ~ 85 °C, 反应时间由 4 h 缩短为 3 h, 同时收率也由 88.0% 提高至 91.4%。此外, 在反应体系中加入 4Å 型粉状分子筛除水, 摒弃了分水器的应用, 实验操作也更加简便。

②制备 **6** 时, 原研文献水解温度较高 (80 °C)、反应时间较长 (30 h)。本研究采用氢溴酸/乙酸溶液代替稀硫酸作催化剂, 反应温度降低至 50 ~ 55 °C, 反应时间缩短至 4 h, 反应效果相当。

③合成 **9** 时, 参照文献方法使用三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf) 代替价昂的三氟甲磺酸银作缩合剂^[8-11], 降低了生产成本; 同时采用碳酸氢钠替代粉状分子筛, 简化后处理。

④合成 **10** 时, 直接将未经分离纯化的 **9** 进行水解脱保护反应, 反应温度由 -5 °C 提高至约 15 °C, 反应时间由 18 h 缩短为 2 h。后处理时将 **10** 的粗品采用 DMF/DCM 重结晶, 有效降低了 **10** 中脱糖基杂质 **6** (<0.1%)、脱羟基杂质 **11** (<0.1%) 及脱氨基杂质 **12** (<0.1%) 的含量 (杂质结构见图 2)。

⑤原研文献并未报道目标产品 **1** 的制备方法。研究表明常规条件下所得产品为热力学稳定性较差的 α-晶型 (该晶型低温冷藏 1 d, 脱氨基杂质 **12** 含量 >0.1%), 而非热力学稳定性较好的 β-晶型^[9]。本研究在制备目标产品 **1** 时, 通过控制反应体系 pH 值 (1.3 ~ 1.8), 以及析晶时间 (>3 h), 可得到热力学稳定性较好的 β-晶型, 与文献的晶型一致^[12]。优化后的工艺操作简便, 生产周期有效缩短, 总收率 39.5% (以 **2** 计), 产品纯度 99.8%, 适合工业化生产。

实验部分

(*R*)-9-乙酰基-9-乙酰胺基-6,11-二羟基-7,8,9,10-四氢-并四苯-5,12-二酮 (**3**)

氮气保护下, 将化合物 **2** [希比希 (上海) 贸易有限公司, 99%, 874.0 g, 3.00 mol]、邻苯二甲酸酐 (666.5 g, 4.50 mol)、氯化钠 (204.5 g, 3.50 mol) 和无水三氯化铝 (4.0 kg, 30.0 mol) 加至 WHF-型反应釜 (威海自控反应釜有限公司) 中, 待物料充分混合后, 将反应体系迅速加热至 130 ~

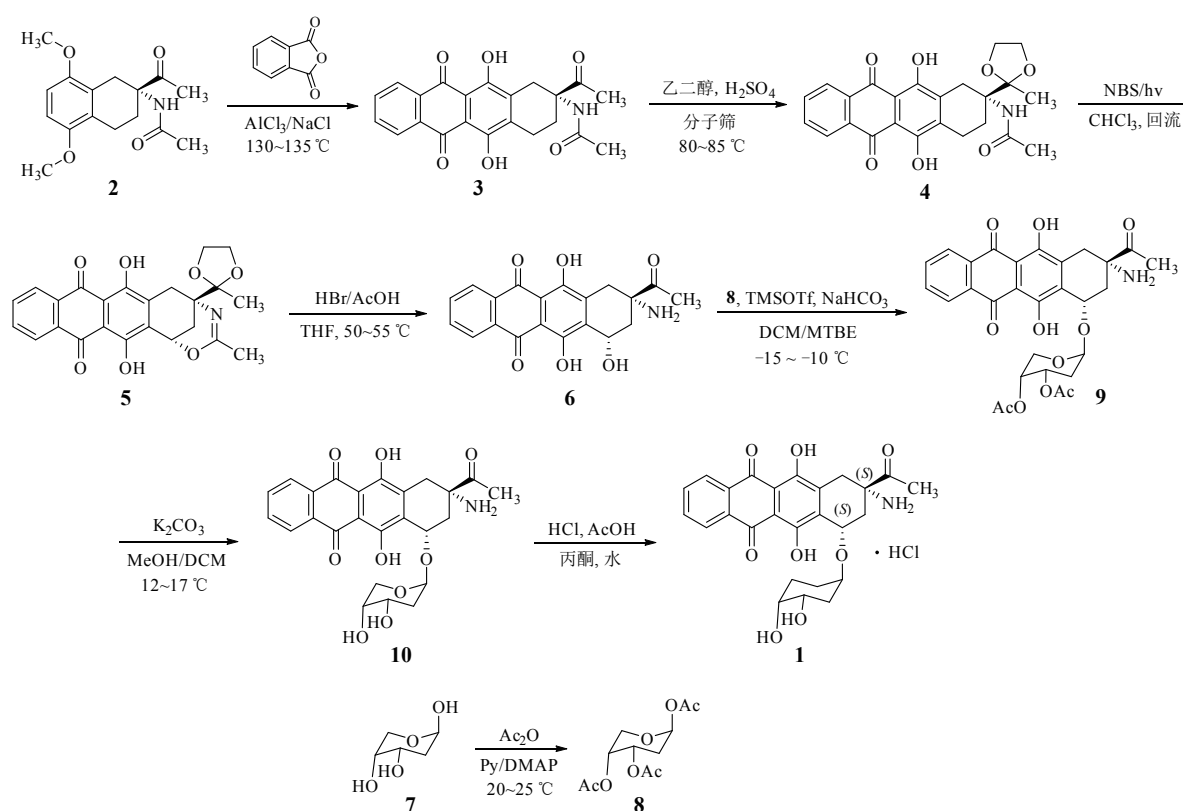


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

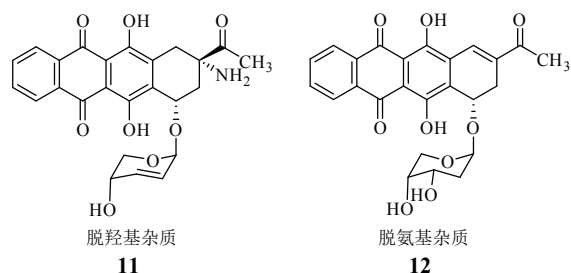


图 2 杂质 11 和 12 的结构

Fig.2 Structures of Impurities 11 and 12

135 °C, 物料熔融后继续搅拌反应 40 min。将反应液趁热倾至草酸 (11.0 kg, 122.2 mol) 的水 (100 L) 溶液中, 有橙红色固体析出, 控温 50 ~ 60 °C 搅拌析晶 1 ~ 2 h。过滤, 滤饼用纯化水 (10 L×2) 洗涤, 于 35 ~ 40 °C 减压干燥得橙色粉末状固体 3 (1.0 kg, 84.7%)。mp>300 °C; $[\alpha]_D^{27}$ -109.7° (c 0.01, CHCl₃) [文献^[4]: mp>300 °C, $[\alpha]_D^{27}$ -110.0° (c 0.01,

CHCl₃)] ; ESI-MS (*m/z*): 394[M+H]⁺。

(*R*)-(-)-9-乙酰氨基-9-[1,1-(亚乙基二氧基)-乙基]-6,11-二羟基-7,8,9,10-四氢-并四苯-5,12-二酮 (4)

将 3 (983.5 g, 2.5 mol)、硫酸 (260.0 g, 2.6 mol) 和 4Å 型粉状分子筛 (1.0 kg) 加至乙二醇 (30 L) 中, 于 80 ~ 85 °C 反应 3 h 后, 过滤。将滤液倾入纯化水 (50 L) 中, 有橙红色固体析出, 继续搅拌析晶 1 ~ 2 h。过滤, 滤饼依次用纯化水 (3 L×2)、0.75 mol/L 碳酸钠溶液 (3 L×2) 和纯化水 (3 L×2) 洗涤, 于 35 ~ 40 °C 减压干燥得橙色固体 4 (1.0 kg, 91.4%)。mp 278 ~ 280 °C; $[\alpha]_D^{27}$ -291.4° (c 0.01, CHCl₃) [文献^[4]: mp 279 ~ 280 °C, $[\alpha]_D^{27}$ -291.7° (c 0.01, CHCl₃)] ; ESI-MS (*m/z*): 438[M+H]⁺。

(4*S*,14*S*)-(+)-4-[1,1-(亚乙基二氧基)乙基]-4,5-二氢-6,13-二羟基-4,14-亚甲基-2-甲基-14*H*-蒽并 [3,2-*f'*] [1,3] 噁吡辛因-7,12-二酮 (5)

氮气保护下, 将 **4** (218.7 g, 0.5 mol) 和 NBS (92.56 g, 0.52 mol) 加至经分子筛干燥的氯仿 (3.5 L) 中, 加热至回流, 置于高压汞灯 (500 W, 型号 GY-1KW, 北京天脉恒辉光源电器有限公司) 下搅拌反应 20 min。反应液依次用饱和碳酸钠水溶液 (2 L)、0.65 mol/L 硫代硫酸钠水溶液 (2 L) 和 40 ~ 45 °C 的热水 (2 L) 洗涤, 用 3.0 mol/L 盐酸 (1 L×3) 萃取; 盐酸层合并, 用氯仿 (1 L×3) 萃取; 氯仿层合并后依次用纯化水 (400 ml) 和饱和碳酸钠溶液 (500 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩至干后, 加入甲基叔丁基醚 (MTBE, 4 L), 有橙红色固体析出, 继续搅拌析晶 1 ~ 2 h。过滤, 滤饼用 MTBE (1 L×2) 洗涤, 于 35 ~ 40 °C 减压干燥得橙红色固体 **5** (179.6 g, 82.5%)。mp 196 ~ 198 °C; $[\alpha]_D^{27} + 407.0^\circ$ (*c* 0.29, CHCl₃) [文献^[4]: mp 195 ~ 197 °C, $[\alpha]_D^{27} + 407.2^\circ$ (*c* 0.29, CHCl₃)]; ESI-MS (*m/z*): 436 [M+H]⁺。

(+) -**9-氨基-4-去甲氧基-9-去氧柔红霉素酮** (**6**)

将 **5** (304.8 g, 0.7 mol) 和 6.0% 的氢溴酸-乙酸溶液 (山东威泰精细化工有限公司, 5.6 kg) 加至 THF (6 L) 中, 于 50 ~ 55 °C 反应 4 h。加入纯化水 (12 L), 用乙酸乙酯 (3 L×2) 萃取, 合并乙酸乙酯层, 水层备用。乙酸乙酯层用纯化水 (500 ml×2) 萃取, 所有水层合并后用 3.0 mol/L 的氢氧化钠溶液调至约 pH 4.5, 再用 DCM (3.5 L×3) 提取。剩余水层用饱和碳酸钠水溶液调至约 pH 8 ~ 9, 再用 DCM (500 ml×3) 萃取。合并所有 DCM 层, 依次用饱和碳酸钠水溶液 (1 L)、纯化水 (1 L) 和饱和氯化钠溶液 (1 L) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩至干, 于 35 ~ 40 °C 减压干燥得橙色固体 **6** (235.5 g, 91.6%)。mp 157 ~ 159 °C; $[\alpha]_D^{27} + 207.3^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃) [文献^[4]: mp 158 ~ 159 °C, $[\alpha]_D^{27} + 207.0^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃)]; ESI-MS (*m/z*): 368 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 ~ 8.38 (m, 2H), 7.83 ~ 7.86 (m, 2H), 5.22 ~ 5.23 (m, 1H), 3.24 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.0 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 1.95 ~ 2.21 (m, 2H); ¹³C NMR

(101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 212.86, 186.18, 156.74, 156.19, 139.11, 135.57, 135.41, 135.25, 133.61, 133.28, 127.05, 110.87, 110.57, 76.50, 44.28, 34.83, 33.16, 24.88。

1,3,4-三-O-乙酰基-2-脱氧-β-D-吡喃核糖 (**8**)

将 2-脱氧-β-D-吡喃核糖 (**7**, 北京瑞博奥生物技术有限公司, 99%, 200.0 g, 1.49 mol) 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP, 5.0 g, 40.98 mmol) 加至吡啶 (600 ml) 中, 控温 0 ~ 5 °C, 滴加乙酸酐 (500 ml)。滴毕, 升温至 20 ~ 25 °C 继续反应 25 h。加入 DCM (1.5 L) 和纯化水 (800 ml), 搅拌 0.5 h 后分液。有机相依次用 1.0 mol/L 的盐酸 (800 ml×2)、纯化水 (800 ml) 和 0.6 mol/L 的碳酸氢钠溶液 (800 ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤液减压浓缩至干, 于 35 ~ 40 °C 减压干燥得白色固体 **8** (295.03 g, 76.0%)。mp 96 ~ 98 °C; $[\alpha]_D^{20} - 171.5^\circ$ (*c* 0.56, CHCl₃) [文献^[13]: mp 98 °C, $[\alpha]_D^{20} - 171.8^\circ$ (*c* 0.56, CHCl₃)]; ESI-MS (*m/z*): 368 [M+H]⁺。

(+) - (**7S,9S**) -**9-乙酰基-9-氨基-7-[(3,4-二-O-乙酰-2-脱氧-β-D-赤型-吡喃戊糖基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,11-二羟基-5,12-并四苯二酮** (**9**)

氮气保护下, 将 **6** (100.0 g, 0.27 mol)、**8** (160.0 g, 0.61 mol)、碳酸氢钠 (95.0 g, 1.13 mol) 加至 DCM (4.5 L) 和 MTBE (5.4 L) 的混合溶剂中, 搅拌均匀后, 控温 -20 ~ -15 °C, 滴加 TMSOTf (196.0 g, 0.88 mol)。滴毕, 控制温度 -15 ~ -10 °C 继续反应 5 h。过滤, 向滤液中加入饮用水 (2 L) 和 0.6 mol/L 的碳酸氢钠溶液 (1 L)。将反应体系升温到 15 ~ 25 °C, 分液。水相用 DCM (800 ml×2) 萃取, 有机相合并后于 35 ~ 40 °C 减压浓缩除去大部分溶剂后, 加入 0.5 mol/L 的盐酸 (1 L) 和异丙醚 (500 ml), 搅拌 1 h 后分液; 有机相用 0.5 mol/L 盐酸 (500 ml×2) 萃取, 水相合并后用 0.6 mol/L 的碳酸氢钠溶液调至 pH 7 ~ 8, 再用 DCM (800 ml×2) 萃取, 有机相合并后用无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤饼用 DCM (200 ml×2) 淋洗, 滤液于 35 ~ 40 °C 减压浓缩得橙红色无流动性油状物 **9**, 不经纯化, 直接用于下一

步反应。

氨柔比星 (10)

将上述所得 **9** 加至无水甲醇 (20 L) 和 DCM (15 L) 的混合溶剂中, 搅拌 10 min 后, 降温至 12 ~ 17 °C, 分批加入碳酸钾 (188.0 g, 1.36 mol), 加毕, 控温 12 ~ 17 °C 搅拌反应 2 h。加入纯化水 (50 L), 搅拌 0.5 h 后分液, 弃去有机相, 水相用 0.5 mol/L 的盐酸调至约 pH 2.5, 调节过程中有大量气泡溢出。水相用 DCM (15 L×3) 洗涤, 有机相弃去, 水相加入 THF (9 L), 以 5.0% 碳酸氢钠溶液调至 pH 7 ~ 8, 有橙红色固体析出, 继续搅拌析晶 1 ~ 2 h。抽滤, 滤饼用纯化水 (5 L) 和 THF (5 L×2) 洗涤后于 30 ~ 35 °C 减压干燥得橙色固体。将上述固体再用 DMF : DCM (15 : 1) 重结晶得橙红色固体 **10** (92.5 g), 收率 70.9% (以 **6** 计), 纯度 99.86% [HPLC 归一化法: 色谱柱 YMC Triart-C₁₈ 柱 (6.0 mm×150 mm, 5.0 μm); 流动相 A : 5.0 mmol/L 磷酸二氢钠缓冲液 (pH 2.5) : 乙腈 (5 : 2), B : 乙腈, 梯度洗脱 (0—15 min: B 10%—35%, 15—30 min: B 35%—55%, 30—40 min: B 55%—15%) ; 检测波长 220 nm ; 柱温 25 °C ; 流速 1.0 ml/min ; 进样量 10 μl]。mp 170 ~ 173 °C ; $[\alpha]_D^{20} +118.8^\circ$ (*c* 0.02, CHCl₃) [文献^[4]: mp 172 ~ 174 °C, $[\alpha]_D^{20} +119.0^\circ$ (*c* 0.02, CHCl₃)] ; ESI-HRMS (*m/z*) : 484.161 3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ: 8.14 ~ 8.35 (m, 2H), 7.82 ~ 8.03 (m, 2H), 4.86 ~ 4.88 (m, 1H), 3.99 (dd, *J*=3.0、12.0 Hz, 1H), 3.75 ~ 3.77 (m, 1H), 3.62 ~ 3.77 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (dd, *J*=3.0、16.0 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J*=5.0、16.0 Hz, 1H), 1.88 ~ 1.91 (m, 1H), 1.53 ~ 1.55 (m, 1H) ; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ: 212.90, 186.40, 155.05, 154.00, 138.62, 134.90, 134.65, 133.86, 128.11, 112.49, 110.56, 98.02, 71.03, 69.77, 69.46, 66.83, 59.05, 36.41, 35.96, 33.28, 24.38。

盐酸氨柔比星 (1)

将 **10** (48.3 g, 0.1 mol) 加至纯化水 (350 ml) 和丙酮 (350 ml) 的混合溶剂中, 降温至 5 ~ 10 °C,

加入 1.0 mol/L 盐酸 (126 ml), 调至 pH 1.3 ~ 1.8, 待固体全部溶解后, 过滤, 向滤液中滴加丙酮 (28 L), 滴加过程中有橙色固体析出。滴毕, 5 ~ 10 °C 保温继续搅拌析晶 3 ~ 4 h。抽滤, 滤饼用丙酮 (700 ml×3) 洗涤后于 30 ~ 35 °C 减压干燥得橙色固体 **1** (49.5 g, 95.2%), 纯度 >99.8% (色谱条件同 **10**。 **1** 的保留时间为 7.619 min, 脱糖基杂质 **6** 与 **1** 的相对保留时间为 1.21, 含量 <0.1%; 脱羟基杂质 **11** 与 **1** 的相对保留时间为 1.64, 含量 <0.1%; 脱氨基杂质 **12** 与 **1** 的相对保留时间为 3.93, 含量 <0.1%; 其他单杂均 <0.1%, 总杂 <0.2%; 残留溶剂丙酮 ≤ 0.05%, 其他溶剂残留未检出)。X 射线粉末衍射分析显示, 样品 **1** 为热力学更加稳定的 β-晶型, 与文献的晶型一致^[12]; mp 145 ~ 150 °C (文献^[4]: 145 ~ 151 °C); $[\alpha]_D^{20} +95.0^\circ$ (*c* 0.2, H₂O) [文献^[11]: $[\alpha]_D^{20} +95.1^\circ$ (*c* 0.2, H₂O)]; ESI-HRMS (*m/z*): 484.160 9 [M-HCl+H]⁺。

参考文献:

- [1] 袁永荣, 常 萍. 肺癌用药盐酸氨柔比星[J]. 齐鲁药事, 2004, 23(5): 61.
- [2] 朱 华. 肺癌治疗药氨柔比星(amrubicin)[J]. 世界临床药物, 2004, 25(3): 187-188.
- [3] 徐 红, 隋 强, 王小妹, 等. 盐酸氨柔比星合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(1): 59-61.
- [4] ISHIZUMI K, OHASHI N, TANNO N. Stereospecific total synthesis of 9-aminoanthracyclines: (+)-9-amino-9-deoxy-daunomycin and related compounds [J]. *J Org Chem*, 1987, 52(20): 4477-4485.
- [5] 李志裕, 任晓岚, 刘 潇, 等. (+)-9-氨基-4-去甲氧基-9-去氧柔红霉素酮的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(11): 805-809.
- [6] TANNO N, SATO H, ISHIGURO K. Preparation of 1,3,4-*tri-O*-acyl-2-deoxy-β-*D*-erythropentopyranose as synthetic intermediates: JP, 87175746 [P]. 1987-07-13.
- [7] CHEN J J, GAO J R, HAN L, *et al.* X-ray structure of 1,3,4-*tri-O*-acetyl-2-deoxy-β-*D*-erythro-pentopyranose [J]. *Carbohydr Res*, 2009, 344(15): 2056-2059.
- [8] 何 亮, 姜维平. 一种氨柔比星的合成方法: 中国, 103421059[P]. 2013-12-04.

(下转第185页)

2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); MS-ESI (m/z): 371 $[M+H]^+$ 。

帕瑞昔布钠 (1)

将 **8** (700 g, 1.9 mol) 和无水乙醇 (3.5 ml) 加至反应瓶中, 搅拌加热至 65 °C, 加入 0.6 mol/L 的氢氧化钠乙醇溶液 (3.5 L, 2.1 mol), 保温反应 1 h。缓慢降温至 5 °C, 搅拌 1 h, 有大量白色固体析出, 过滤, 滤饼用乙醇 (700 ml) 洗涤, 于 70 °C 鼓风干燥 5 h 后, 再于 150 °C 鼓风干燥 3 h 得白色固体 **1** (66.7 g, 90%), 纯度 99.98% (HPLC 条件同 **7**, **1** 保留时间 22.6 min)。DSC 测得的峰值为 272.48 °C (文献^[8]: 273.1 °C); X 射线衍射 (XRD) 分析测得的 2 θ 角为: 5.7、9.7、11.2 和 14.7 (文献^[9]: 5.6、9.6、11.0 和 14.5°); MS-ESI (m/z): 371 $[M+2H-Na]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.43 ~ 7.48 (m, 5H), 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.97 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

参考文献:

- [1] 崔向丽, 赵志刚, 陈 丽, 等. 新型注射用选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布钠 [J]. 中国新药杂志, 2009, **18** (14): 1283-1286.
- [2] 王 凯, 宋率华, 金 琪, 等. 帕瑞昔布钠合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44** (8): 836-838.
- [3] LETENDRE L J, KUNDA S A, GALLAGHER D J, *et al.* Method for preparing benzenesulfonyl compounds: WO, 03029230A1 [P]. 2005-12-29.
- [4] REDDY A R, GOVERDHAN G, SAMPATH A, *et al.* Application of [3+2]-cycloaddition in the synthesis of valdecoxib [J]. *Synth Commun*, 2012, **42**: 639-649.
- [5] NGWERUME S, CAMP J E. Synthesis of highly substituted pyrroles via nucleophilic catalysis [J]. *J Org Chem*, 2010, **75** (18): 6271-6274.
- [6] DI N L, VITALE P, SCILIMATI A, *et al.* Novel synthesis of 3,4-diaryl isoxazole analogues of valdecoxib: reversal cyclooxygenase-2 selectivity by sulfonamide group removal [J]. *J Med Chem*, 2004, **47** (20): 4881-4890.
- [7] GAYON E, QUINONERO O, LEMOUZY S, *et al.* Transition-metal-catalyzed uninterrupted four-step sequence to access trisubstituted isoxazoles [J]. *Org Lett*, 2011, **13** (24): 6418-6421.
- [8] WALDO J P, LAROCK R C. The synthesis of highly substituted isoxazoles by electrophilic cyclization. An efficient synthesis of valdecoxib [J]. *J Org Chem*, 2007, **72** (25): 9643-9647.
- [9] SHEIKH A Y, BORCHARDT T B, FERRO L J, *et al.* Crystalline parecoxib sodium: US, 2003232871A1 [P]. 2004-12-15.
- [10] TAKAYUKI S, KUNISUKE I, TOSHIRO K. Pharmaceutical Process Chemistry. Chapter 10. Process development of amrubicin hydrochloride, an anthracycline anticancer drug [M]. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011: 207-220.
- [11] 游军辉, 王俊亮, 曹 金, 等. 盐酸氨柔比星的新合成工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49** (7): 927-932.
- [12] SHIMAGO K, UENISHI Y. Crystalline amrubicin hydrochloride: WO, 9928331 [P]. 1999-10-16.
- [13] ALLERTON R, OVEREN W G. Deoxy-sugars. Part XIX. The conversion of *D*-arabinose into 3-deoxy-*D*-xylose derivatives [J]. *J Chem Soc*, 1951, 1480-1484.

(上接第181页)