

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

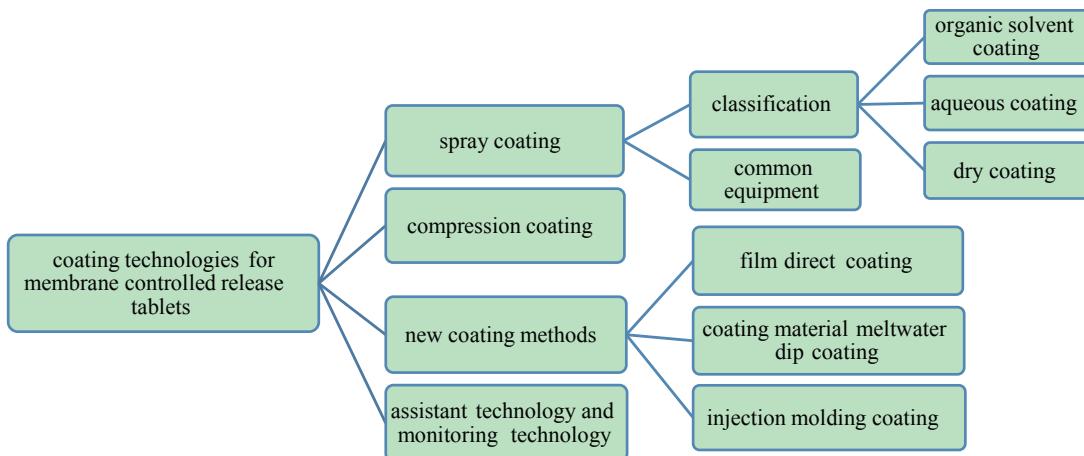
2019年2月

第50卷

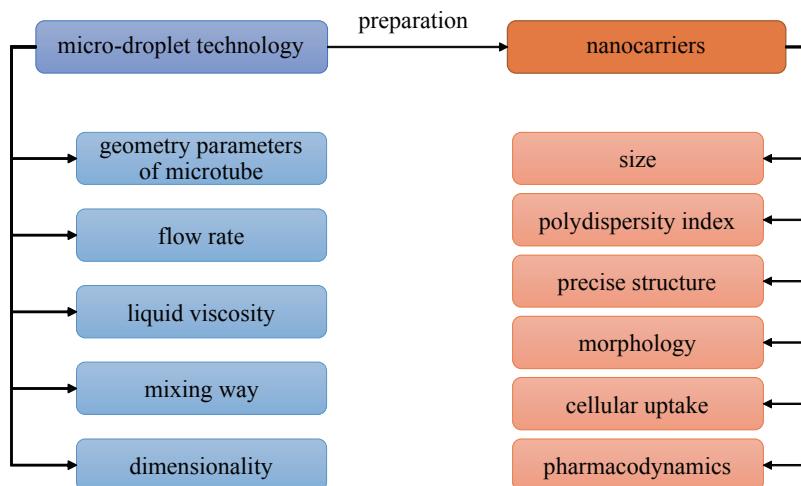
Vol.50 No.2

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

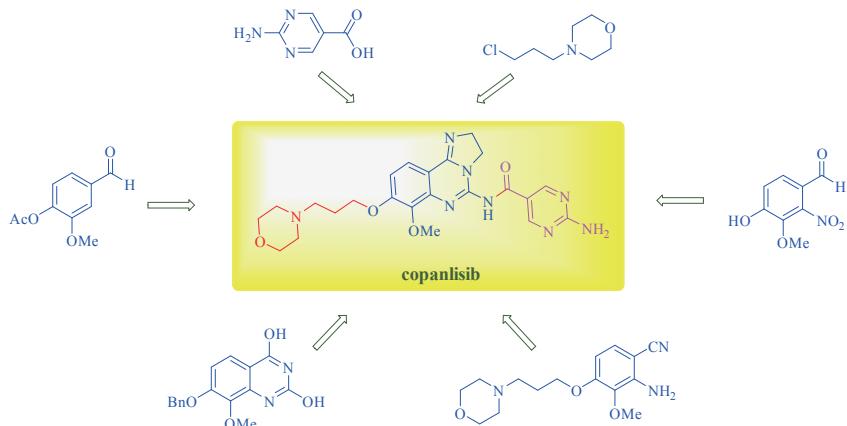
- 139 膜控释药片剂的包衣技术研究进展.....袁春平, 区淑蕴, 侯惠民*
Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets.....
.....YUAN C P, OUS Y, HOU H M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 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

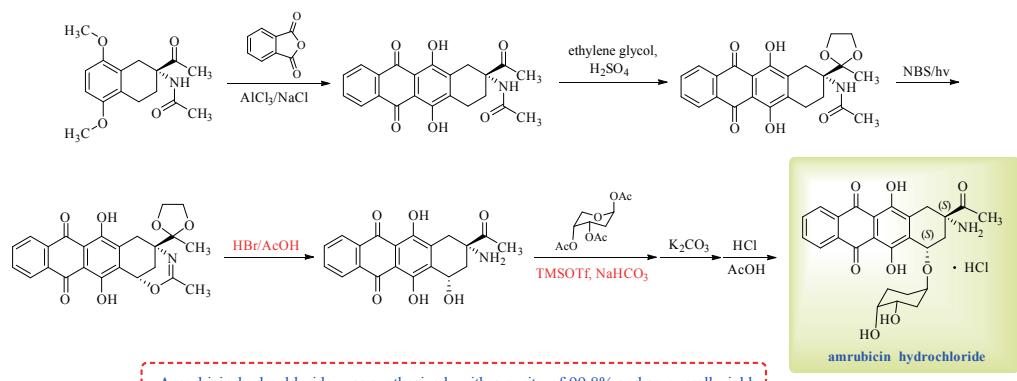


· 研究论文(Paper) ·

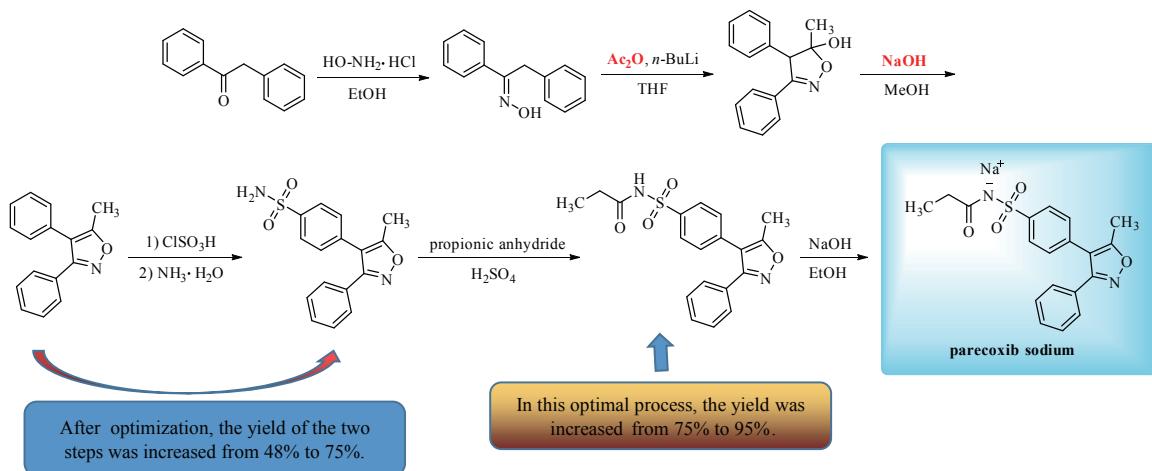
Comparison of H Membrane Prepared by HHL Method and Spray Coating Membrane

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		

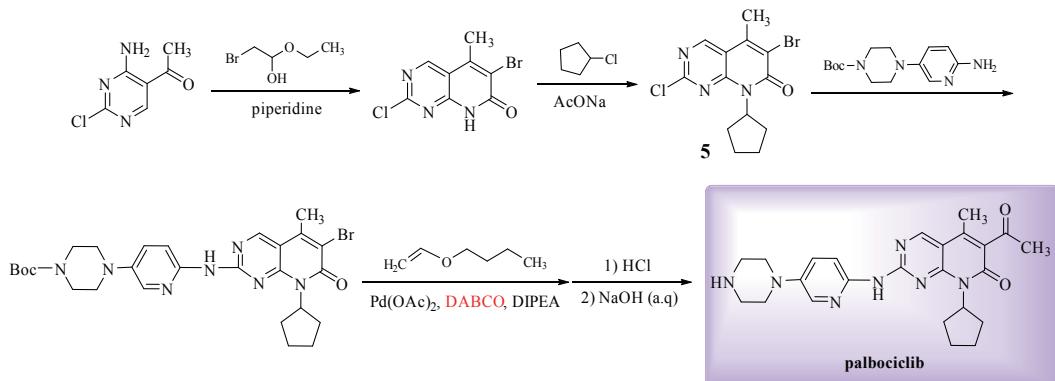
Notes: "HHL Method" refers to Hot melt extrusion of membrane - Heat skin coating - Laser melt cutting (abbreviated as HHL)



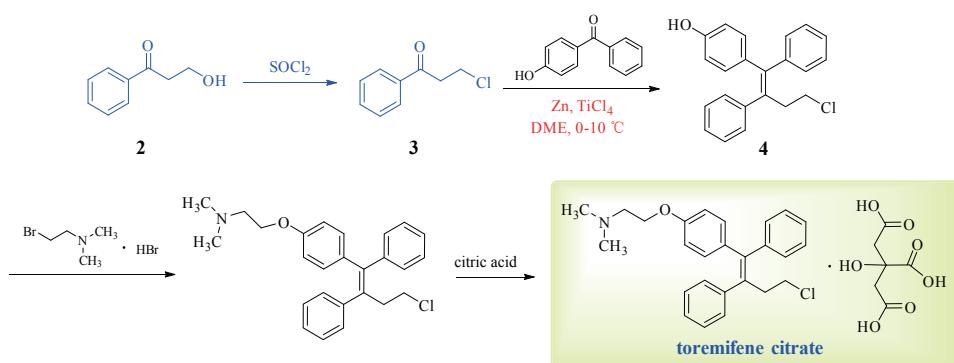
182 帕瑞昔布钠的合成工艺改进.....刘彦龙, 胡中元, 邢磊, 郭亚辉, 刘飞*
 Improved Synthesis of Parecoxib Sodium.....LIU Y L, HU Z Y, XING L, GUO Y H, LIU F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.006



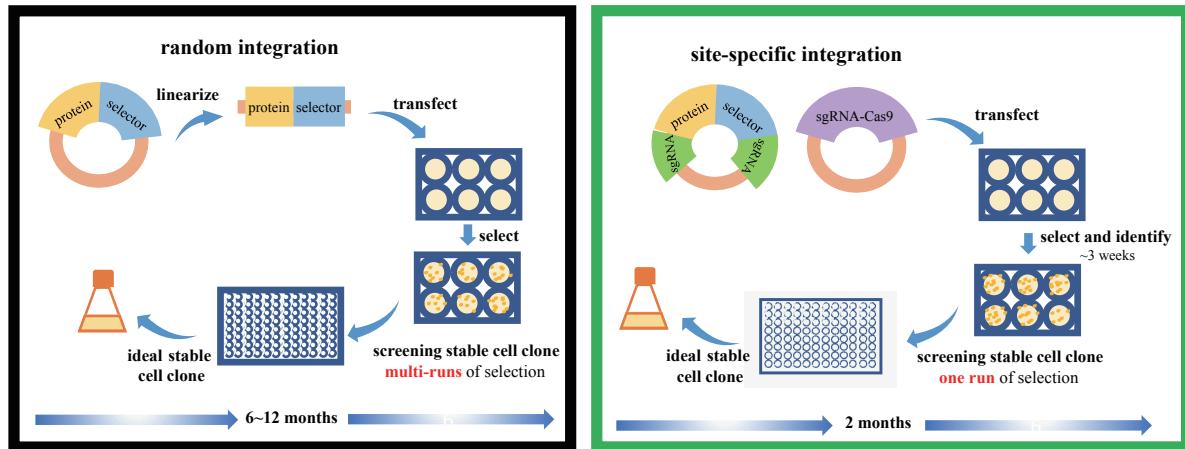
186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经伟, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳*
 Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



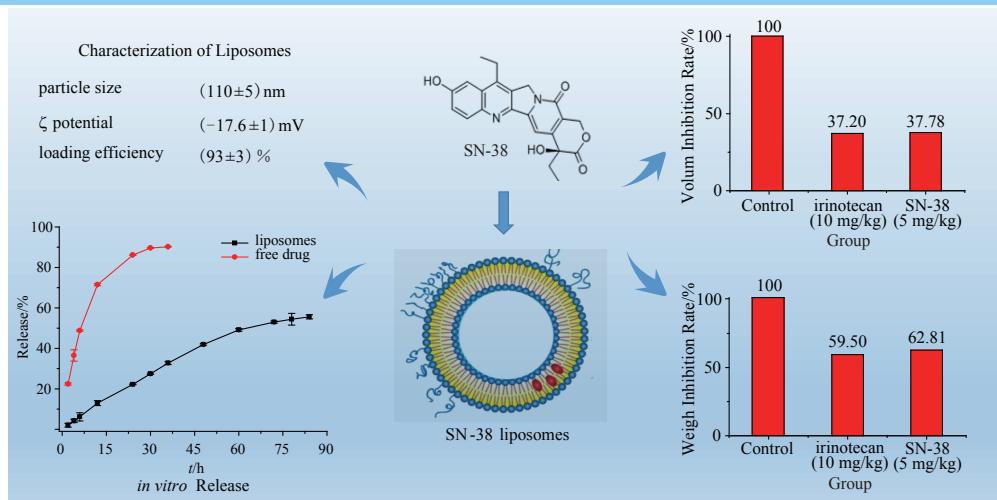
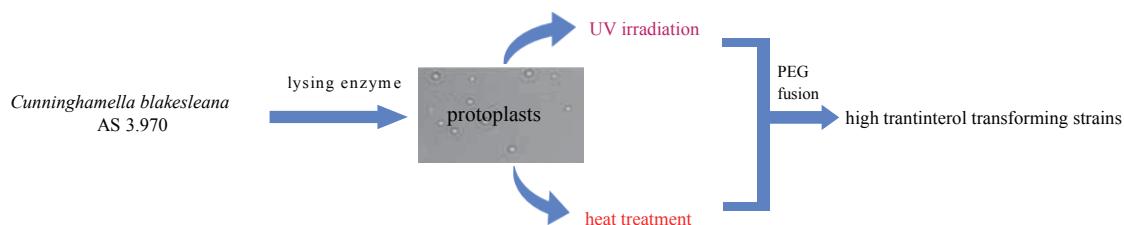
190 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进.....邱铄, 张娟
 Improved Synthesis of Toremifene Citrate.....QIU S, ZHANG J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008



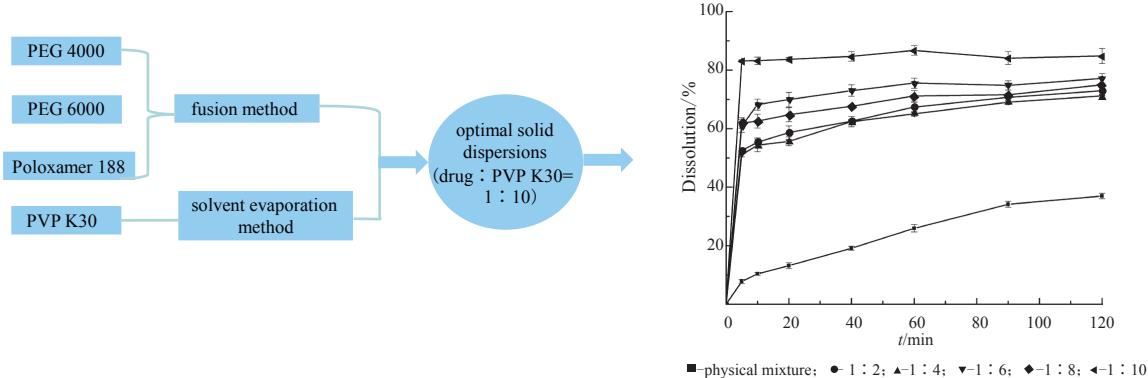
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product.
 The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (*Z*)-isomer ratio of **4** was high (*Z*:*E*=8:1).



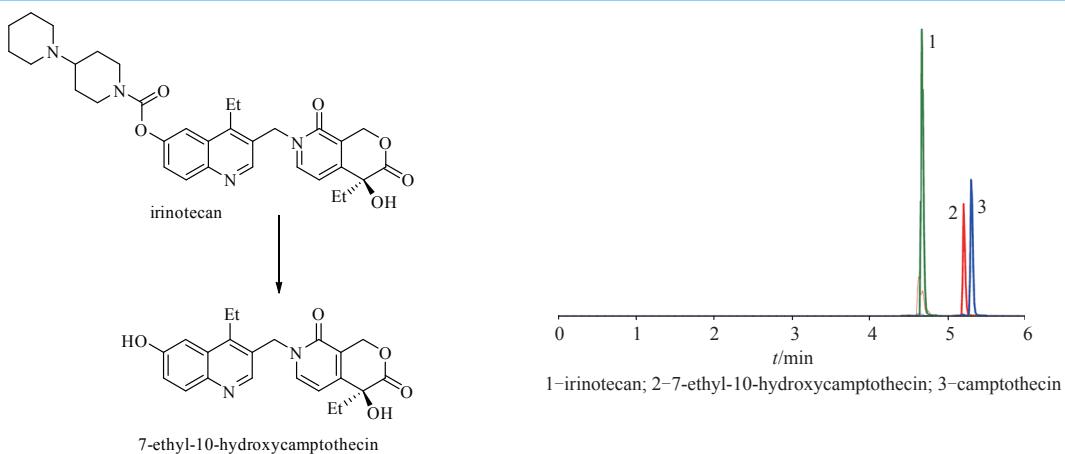
The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.



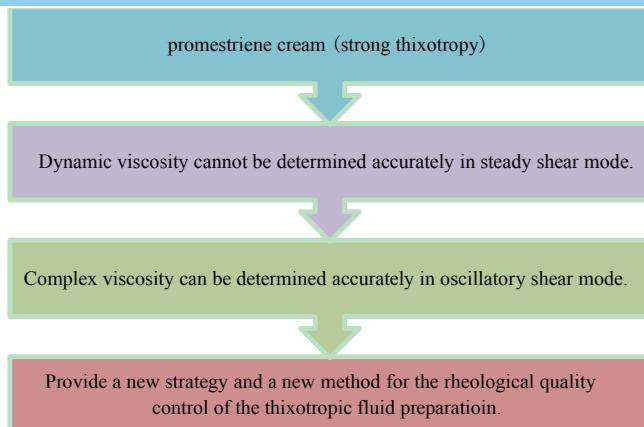
210 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征.....徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周欢*
 Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions.....XUD F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



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/MSWANG Y, WUL 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.....WUX 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的设计..... 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

· 其他 ·

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 骥(BAI Hua)

蒋建东(JIANG Jiandong)

王广基*(WANG Guangji)

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)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

陈代杰(^CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志(WANG Junzhi)

张 霖(ZHANG Ji)

周伟澄(^ZHOU Weicheng)

丁 健*(DING Jian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利*(YANG Shengli)

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)

侯惠民*(HOU Huimin)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

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 Shaixin)

董 琳(DONG Lin)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Duo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璞(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 曼(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)

帕博昔布合成工艺改进

陈经伟¹, 彭秀玲¹, 徐甜甜², 程青芳^{2*}

(1. 浙江康乐药业股份有限公司, 浙江温州 325013; 2. 江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室, 江苏连云港 222005)

摘要: 4-氨基-2-氯-5-嘧啶乙酮在哌啶作用下与溴乙酸乙酯环合得2-氯-6-溴-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮, 与氯代环戊烷经烷基化得2-氯-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(**5**)。制备**5**的反应步骤短, 条件温和, 收率70.4%。**5**与4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯缩合后, 用三乙烯二胺(DABCO)代替价昂的双(2-苯基膦苯基)醚作催化剂, 与丁基乙烯基醚经Heck偶联得6-(1-正丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基-2-[5-[(4-叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮, 然后以盐酸进行水解和脱保护得帕博昔布, 纯度99.7%, 总收率44%。

关键词: 帕博昔布; CDK4/6抑制剂; Heck偶联; 工艺改进

中图分类号: R979.1; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)02-0186-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007

Improved Synthesis of Palbociclib

CHEN Jingwei¹, PENG Xiuling¹, XU Tiantian², CHENG Qingfang^{2*}

(1. Zhejiang Kangle Pharmaceutical Co., Ltd., Wenzhou 325013;

2. Jiangsu Key Lab. of Marine Pharmaceutical Compound Screening, Lianyungang 222005)

ABSTRACT: (4-Amino-2-chloro-5-pyrimidin) ethan-1-one reacted with ethyl 2-bromoacetate in the presence of piperidine to give 2-chloro-6-bromo-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one, which was followed by a alkylation with chlorocyclopentane to afford 2-chloro-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**5**) in 70.4% yield over two steps. Then after a condensation with *tert*-butyl 4-(6-aminopyridin-3-yl)piperazin-1-carboxylate, the corresponding product was subjected to a Heck coupling with butyl vinyl ether with triethylenediamine (DABCO) as the catalyst to produce 6-(1-butoxyvinyl)-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[5-[(4-(*t*-butyloxycarbonyl)]piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl]amino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one. Then the latter was subjected to a hydrolysis by HCl to give palbociclib with a total yield of 44%, and a purity of 99.7%.

Key Words: palbociclib; CDK4/6 inhibitor; Heck coupling; improved synthesis

帕博昔布(palbociclib, **1**), 又名帕博西尼、帕布昔利布、帕博克利等, 化学名为6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基

基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮, 是由美国Pfizer公司研发的一种细胞周期依赖性激酶(CDK4/6)抑制剂, 于2015年2月首次在美国上市^[1-2], 2018年7月获准在中国上市。本品是首个获得FDA批准的CDK4/6抑制剂, 临床主要用于晚期(已转移)乳腺癌患者的治疗。

1的制备方法文献报道较多^[3-10]。其中, 下述文献报道的工艺路线单步收率均较高, 相对较适合工业化生产^[10]:以5-溴-2,4-二氯嘧啶为起始原料, 先后经与环戊胺的取代反应、与巴豆酸的Heck反

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 江苏省海洋药物活性分子筛选重点实验室开放基金(2015HYB02)

作者简介: 陈经伟(1973—), 男, 医药工程师、执业药师, 主要从事制药工艺与工程方面的技术工作。

通信联系人: 程青芳(1969—), 女, 博士, 教授, 主要从事有机合成和药物合成方面的研究。

Tel: 13605122015

E-mail: spring817191@sina.com

应，以及内酰胺化成环和溴代共4步制得2-氯-6-溴-8-环戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(5)。化合物5与4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6)偶联得6-溴-8-环戊基-5-甲基-2-[5-[(4-叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7)，7与丁基乙烯基醚经Heck偶联得6-(1-正丁氧基乙烯基)-8-环戊基-5-甲基-2-[5-[(4-叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8)，再经水解脱保护即得1，总收率39.8%。但该法存在以下不足：①制备5时，Heck偶联反应时间较长(大于36 h)；需4步反应，步骤长，4步收率较低(59%)。②制备7时，采用的亲核试剂异丙基氯化镁在工业生产过程中会产生低沸点、易燃的丙烷，存在安全隐患。③制备8时，采用的催化剂双(2-苯基膦苯基)醚合成困难、价昂，且对水和空气非常敏感，导致反应条件苛刻。④制备1时，采用甲磺酸脱保护基，而可能产生的甲磺酸酯是基因毒性物质。

本研究参考上述工艺思路，对1的合成工艺进行改进(图1)。①制备5时，以4-氨基-2-氯-5-嘧啶乙酮(2)为原料，在哌啶作用下与溴乙酸乙酯

(3)环合得2-氯-6-溴-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(4)，与氯代环戊烷经烷基化得5。该制备5的反应步骤短，条件温和，收率70.4%，该方法已申请专利并获授权(专利号CN105968108A)。②制备7时，参考文献^[7,10]，以环己基氯化镁作亲核试剂。文献提到^[7]，该反应须加入2倍摩尔量以上的格氏试剂，于20 °C反应。本研究先让化合物6与环己基氯化镁反应，再加入化合物5，于室温搅拌反应0.5 h后，加热至60 °C搅拌反应；然后补加约0.4倍摩尔量的环己基氯化镁，共用1.5倍摩尔量的环己基氯化镁就能取得较好的效果，收率87%。③制备8时，以三乙烯二胺(DABCO)代替文献中价昂的双(2-苯基膦苯基)醚^[10]，不需严格的干燥条件，反应在氮气保护下于100 °C反应4 h即可，降低了成本，提高了工艺的可操作性。④制备1时，用盐酸脱保护基，不需要重结晶，纯度99%以上。首先反应物8纯度要高(98.5%以上)，在水和甲醇的混合溶剂中反应得1盐酸盐，然后将1盐酸盐加至足量的水和甲醇的混合溶剂中，并缓慢滴加氢氧化钠溶液中和1的盐酸，即得目标化合物。改进后的工艺操作简便、安全、成本低，总收率44%(以2计)。

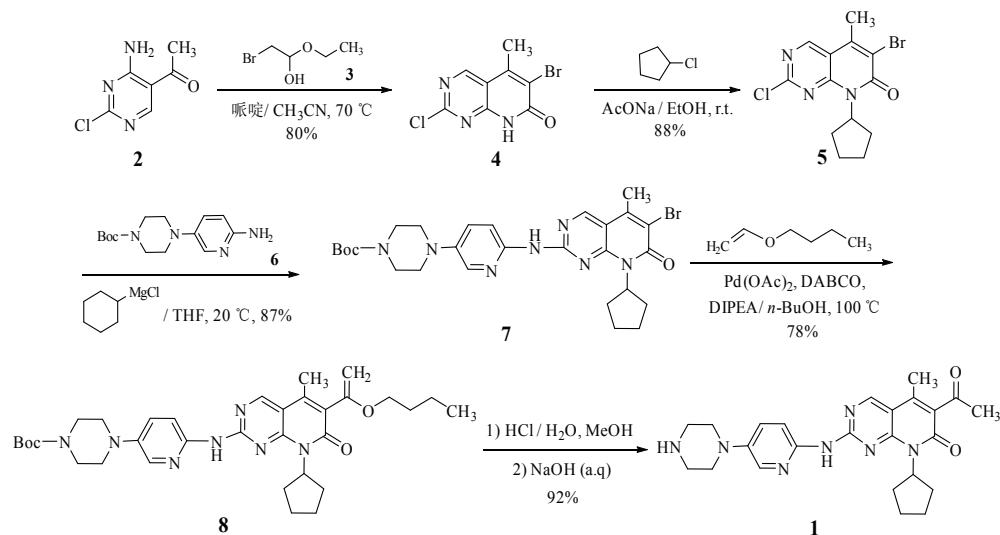


图1 1的合成路线
Fig.1 Synthetic Route of 1

实验部分

2- 氯 -6- 溴 -5- 甲基 -8H- 吡啶并 [2,3-d] 噻啶 -7- 酮 (4)

将化合物 **2** (南京市化学试剂股份有限公司, 99%, 172 g, 1.0 mol)、**3** (南京奇可医药化工公司, 99%, 145 ml, 1.30 mol)、哌啶 (186 ml, 2 mol) 和干燥的乙腈 (2.5 L) 加至反应瓶中, 待溶液搅拌均匀后将反应体系加热至 70 °C, 并保温反应 6 h (反应液由浅黄色变为橙黄色)。减压浓缩反应液至干, 得黄色固体。向所得固体中加入 1 mol/L 盐酸 (2 L), 搅拌后静置 1 h, 有大量黄色固体析出。抽滤, 滤饼于 55 °C 减压烘干, 再用异丙醇重结晶, 得浅黄色固体 **4** (252 g, 80%)。mp 213 ~ 215 °C。ESI-MS (*m/z*) : 273.971 8[M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 1.74 (s, 3H)。

2- 氯 -6- 溴 -8- 环戊基 -5- 甲基 -8H- 吡啶并 [2,3-d] 噢啶 -7- 酮 (5)

将化合物 **4** (277 g, 1.0 mol)、乙酸钠 (92 g, 1.1 mol)、氯代环戊烷 (125 ml, 1.2 mol) 和无水乙醇 (2.5 L) 加至反应瓶中, 室温搅拌反应 7 h, 反应液由黄色变为浅黄色, TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (4 : 1)] 显示反应结束。减压浓缩反应液至干得白色固体。向所得固体中加入石油醚 (4 L) 和 1 mol/L 盐酸 (2 L), 搅拌 30 min 后静置, 有大量白色固体析出。抽滤, 滤饼于 55 °C 减压烘干, 再用异丙醇重结晶得白色固体 **5** (300 g, 88%)。mp 191 ~ 192 °C (文献^[4]: 189.8 ~ 190.1 °C)。ESI-MS (*m/z*) : 342.018 9[M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.86 (s, 1H), 5.85 ~ 6.08 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.09 ~ 2.27 (m, 4H), 1.89 ~ 1.99 (m, 2H), 1.69 (td, *J*=5.2、2.7 Hz, 2H)。

6- 溴 -8- 环戊基 -5- 甲基 -2-[[5-[(4-叔丁氧羰基) 哌嗪 -1- 基] 吡啶 -2- 基] 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 噢啶 -7(8H)- 酮 (7)

将干燥的反应瓶用氮气吹扫 3 次, 加入化合物 **6** (278 g, 1.0 mol) 和 THF (3.5 L), 于 20 °C 搅拌 30 min 至 **6** 全部溶解。于 20 °C 缓慢滴加环己基氯

化镁 (121 g, 0.85 mol) 的 THF (1 L) 悬浮液, 1 h 内滴完。滴毕, 立刻加入 **5** (274 g, 0.8 mol) 的 THF (2.5 L) 的混合液, 室温搅拌 0.5 h 后, 加热至 60 °C 搅拌反应 2.5 h。补加上述环己基氯化镁的 THF 悬浮液 (0.35 L, 0.3 mol), 再在 60 °C 搅拌反应 1.5 h 左右。停止加热, 冷却至 20 °C, 缓慢加入 THF : 乙酸 (3 : 1, 1 L), 搅拌, 有大量黄色固体析出。于冰箱中放置 0.5 h。抽滤, 滤饼依次用丙酮和水洗涤后于 65 °C 烘箱中干燥, 得浅黄色固体 **7** (405 g, 87%)。mp >300 °C (分解) (文献^[3]: 大于 250 °C)。ESI-MS (*m/z*) : 584.197 8[M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=9.1、2.9 Hz, 1H), 5.95 ~ 6.03 (m, 1H), 3.61 ~ 3.65 (m, 4H), 3.12 ~ 3.15 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (dt, *J*=14.9、7.5 Hz, 2H), 2.12 (dt, *J*=12.8、6.6 Hz, 2H), 1.90 (dt, *J*=8.0、6.8 Hz, 2H), 1.69 (dd, *J*=10.4、5.3 Hz, 2H), 1.50 (d, *J*=3.0 Hz, 9H)。

6- (1- 正丁氧基乙烯基) -8- 环戊基 -5- 甲基 -2- [[5-[(4- 叔丁氧羰基) 哌嗪 -1- 基] 吡啶 -2- 基] 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 噢啶 -7(8H)- 酮 (8)

将干燥的反应瓶用氮气吹扫 3 次, 加入化合物 **7** (298 g, 0.51 mol) 和正丁醇 (2.5 L), 室温搅拌至 **7** 全部溶解, 加入丁基乙烯基醚 (510 g, 0.51 mol) 和二异丙基乙胺 (DIPEA, 160 g, 1.224 mol), 室温搅拌 30 min。加入 DABCO (6.8 g, 60 mmol) 和乙酸钯 (9.6 g, 4.1 mmol), 将反应体系加热至约 100 °C, 保温反应 4 h (反应液由黄色混悬液变为深黄色澄清液)。TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (2 : 1)] 显示反应完成。冷却至 65 °C, 加入 THF (3.5 L) 和水 (3.5 L), 搅拌 30 min, 过滤, 滤液减压浓缩至干。加入正丁醇 (5 L) 搅拌过夜, 有黄色固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 并于 60 °C 烘箱中干燥, 得黄色固体 **8** (240 g, 78%), 纯度 99% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Agilent HC-C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 水 (30 : 70, 含 0.1% TFA); 检测波长 235 nm; 柱

温 40 ℃；流速 1.0 ml/min]。mp 208 ~ 209 ℃ (文献^[4]：188.1 ~ 188.8 ℃)。ESI-MS (*m/z*)：604.351 3 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.1、2.9 Hz, 1H), 5.97 ~ 6.08 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.79 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.47 ~ 3.56 (m, 4H), 3.10 ~ 3.16 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.29 ~ 2.41 (m, 2H), 1.86 ~ 1.99 (m, 2H), 1.76 ~ 1.93 (m, 2H), 1.61 ~ 1.72 (m, 2H), 1.51 ~ 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 ~ 1.53 (m, 2H), 0.93 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

帕博昔布 (1)

将化合物 **8** (540 g, 0.894 mol)、水 (600 ml) 和甲醇 (8 L) 加至反应瓶中，搅拌均匀，滴入浓盐酸 (4 L)，30 min 内滴完。加热至 55 ℃，并保温反应 5 h。TLC [展开剂：二氯甲烷：甲醇 (8 : 1)] 显示反应结束，停止加热，冷却至室温后置于冰箱中冷却 1 h，有黄色固体析出。抽滤，得黄色的 **1** 盐酸盐。向所得粗品中加入甲醇 (4.5 L) 和水 (1 L) 的混合液，然后于室温滴加 2.5 mol/L 的氢氧化钠溶液 (400 ml) 至 pH 9 ~ 10。于室温搅拌 1 h，抽滤，滤饼依次用水和甲醇洗涤，并于 60 ℃ 烘箱中干燥，得黄色固体 **1** (368 g, 92%)，纯度 99.7% (HPLC 条件同化合物 **8**)。mp 262 ~ 264 ℃ (文献^[4]：264.2 ~ 265.5 ℃)。ESI-MS (*m/z*)：448.335 6 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.05 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.14 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=9.1、2.9 Hz, 1H), 5.82 ~ 5.97 (m, 1H), 3.38 ~ 3.51 (m, 4H), 3.18 ~ 3.21 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 ~ 2.29 (m, 2H), 1.86 ~ 1.98 (m, 2H), 1.73 ~ 1.89 (m, 2H), 1.56 ~ 1.68 (m, 2H)。

参考文献：

- [1] US Food and Drug Administration. FDA approves Ibrance for postmenopausal women with advanced breast cancer [EB/OL] [2013-02-03]. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm432871.htm>.
- [2] 刘 恕, 徐 军, 崔 肖, 等. 抗乳腺癌新药 palbociclib [J]. 药学进展, 2015, 39(8): 634-640.
- [3] TOOGOOD P L, HARVEY P J, REPINE J T, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6 [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(7): 2388-2406.
- [4] 马庆童, 单晓燕, 陈旭东. 帕博昔布的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(5): 651-654.
- [5] 周海平, 甘宗捷. 帕博昔利布合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(5): 758-761.
- [6] ERDMAN D T, FLAMME C M, Nelson J D. Synthesis of 2-(pyridine-2-yl-amino)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones: WO, 2008032157 [P]. 2008-03-20.
- [7] DUAN S Q, PLACE D, PERFECT H H, et al. Palbociclib commercial manufacturing process development. Part I: control of regioselectivity in a grignard-mediated SNAr coupling [J]. *Org Process Res Dev*, 2016, 20(7): 1191-1202.
- [8] MALONEY M T, JONES B P, OLIVIER M A, et al. Palbociclib commercial manufacturing process development. Part II: regioselective heck coupling with polymorph control for processability [J]. *Org Process Res Dev*, 2016, 20(7): 1203-1216.
- [9] CHEKAL B P, EWERS J, GUINNESS S M, et al. Palbociclib commercial manufacturing process development. Part III. deprotection followed by crystallization for API particleproperty control [J]. *Org Process Res Dev*, 2016, 20(7): 1217-1226.
- [10] CHEKAL B P, IDE N D. Solid forms of a selective CDK4/6 inhibitor: WO, 2014128588A1 [P]. 2014-08-28.