

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：

Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用

张庆文

生理药代动力学建模在药剂学中的应用

刘宏锐，陈芳，相小强，全应军，金莎莎



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

4
2019年4月

第50卷

Vol.50 No.4

ISSN 1001-8255



9 771001 825190

0 4>

中国医药工业杂志

二〇一九年

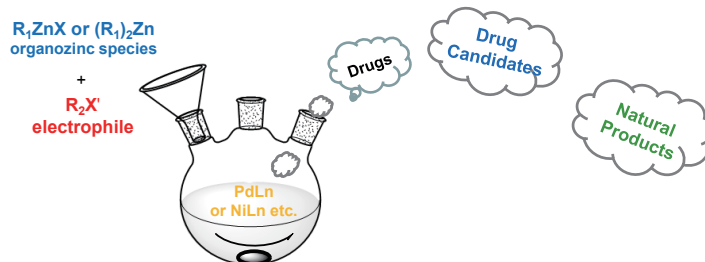
第五十卷

第四期

第359-470页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

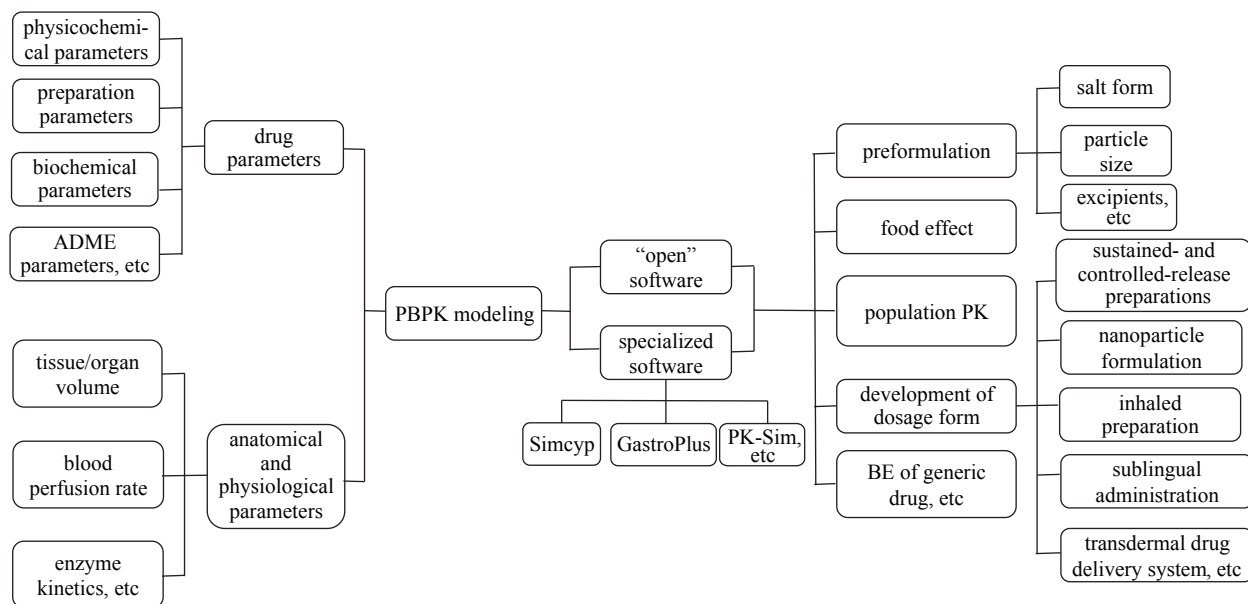
- 359 Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用·····张庆文
 Application of Negishi Cross-coupling in the Synthesis of Bioactive Molecules·····ZHANG Q W
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.001



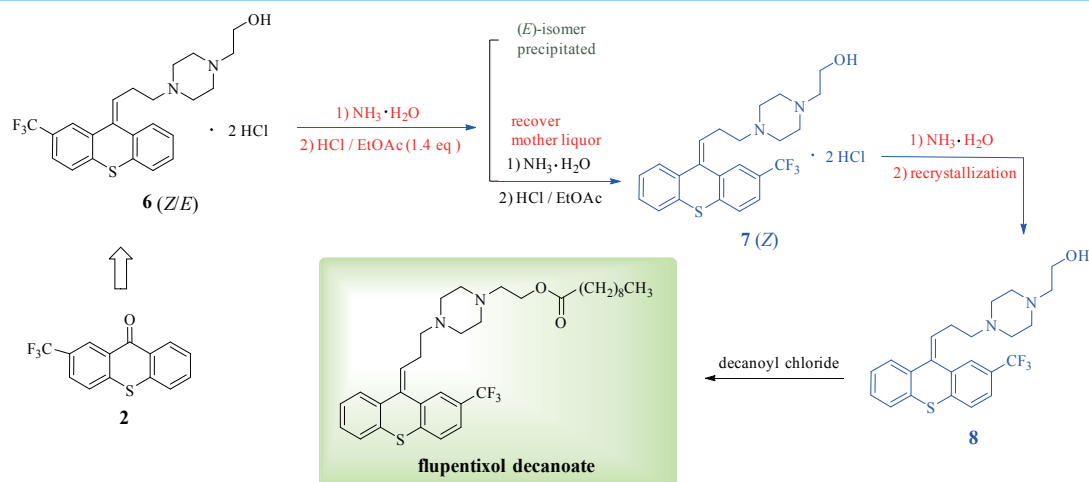
I therefore chose with much enthusiasm "Discovery and Development of New Organic Synthetic Reactions Catalyzed by Transition Metals" as the central topic of my life-long research projects.

---- Ei-ichi Negishi

- 383 生理药代动力学建模在药剂学中的应用·····刘宏锐, 陈芳*, 相小强, 全应军, 金莎莎
 Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pharmaceutics·····
 ······LIU H R, CHEN F*, XIANG X Q, QUAN Y J, JIN S S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.002

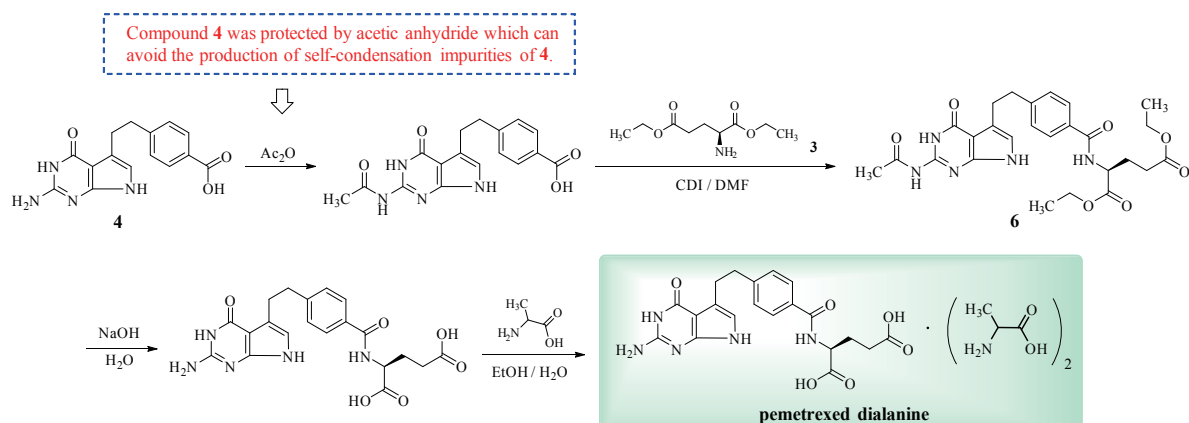


- 392 氟哌噻吨癸酸酯的合成·····陈道鹏, 王圣庆, 杨相平, 马彦琴, 张桂森
 Synthesis of Flupentixol Decanoate·····CHEN D P, WANG S Q, YANG X P, MA Y Q, ZHANG G S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.003



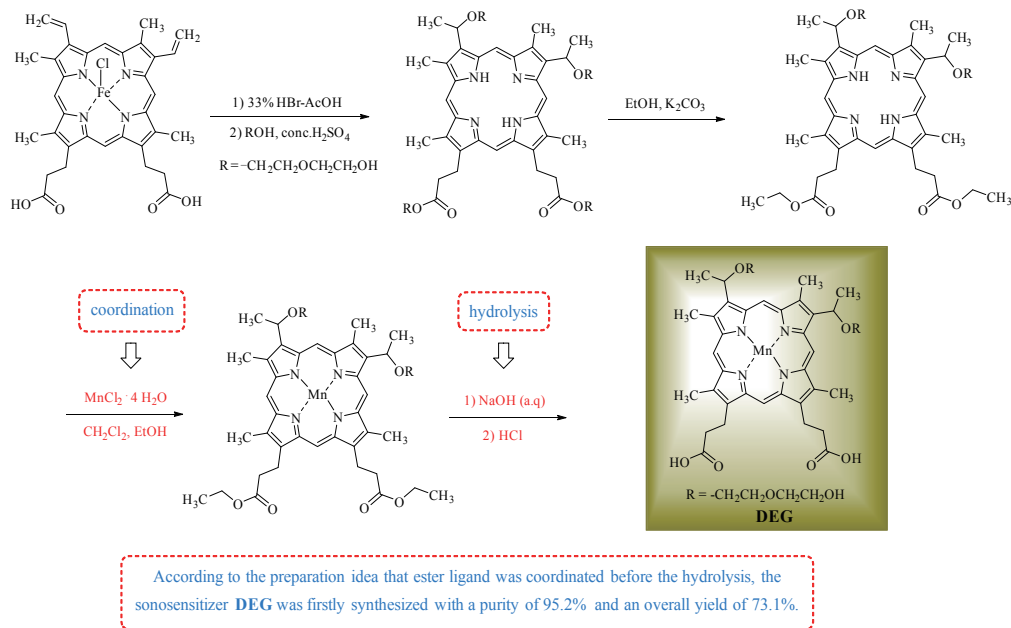
(Z)-Flupentixol (**8**) was separated via a new method with a purity of 99.9% and a yield of 29.6%, and the separation method has been patented and authorized in 2009.

- 396 培美曲塞二丙氨酸盐的合成·····高 纪, 许建国, 臧 超, 唐云峰, 张贵民*
 Synthesis of Pemetrexed Dialanine·····GAO J, XU J G, ZANG C, TANG Y F, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.004

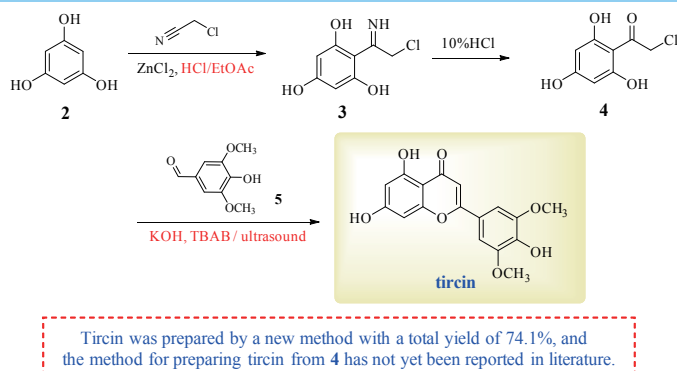


Pemetrexed dialanine which has more stable property was obtained with a purity of 99.5% and an overall yield of 69%.

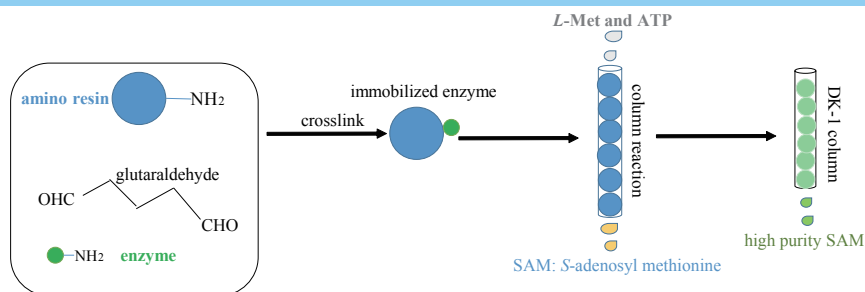
399 声敏剂DEG的合成……………陈俊磊, 赵明*, 时志春, 李军, 张树军
 Synthesis of Sonosensitizer DEG……………CHEN J L, ZHAO M*, SHI Z C, LI J, ZHANG S J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.005



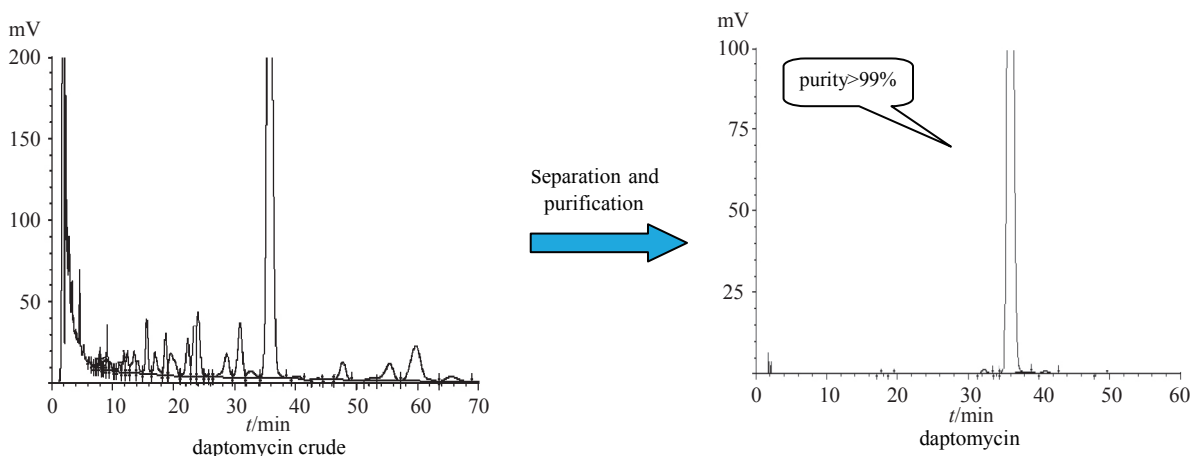
403 超声波相转移催化合成苜蓿素……………褚朝森, 王晓丽, 胡玉涛, 李天雪, 王政
 Synthesis of Tricin by Ultrasonic Phase Transfer Catalysis……………
 ………………CHU C S, WANG X L, HU Y T, LI T X, WANG Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.006



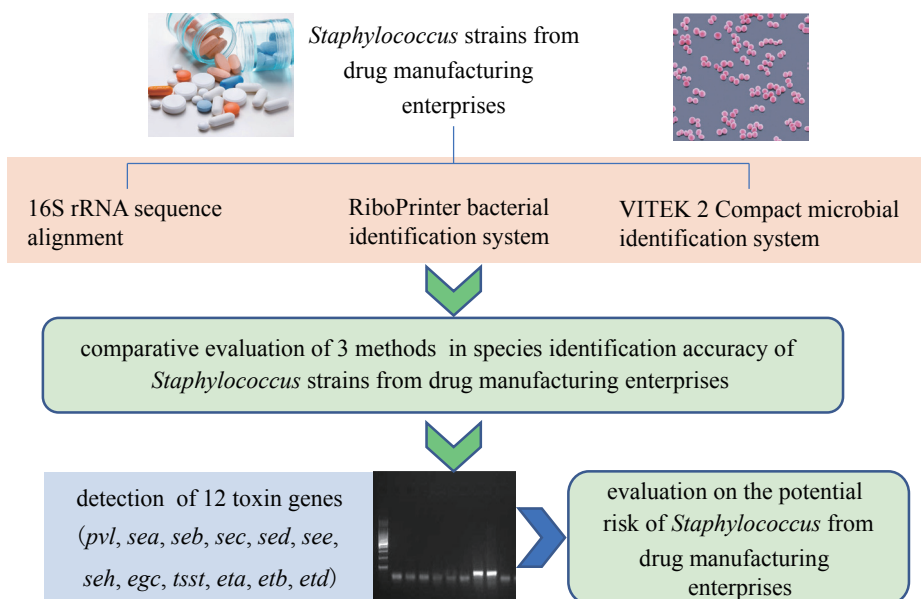
406 嗜热S-腺苷甲硫氨酸合成酶的固定化及S-腺苷甲硫氨酸的制备……………
 ………………化浩举, 吴勇, 黄宗庆, 张喜全, 冯军*
 Immobilization of Thermophilic S-Adenosylmethionine Synthetase and Preparation of S-Adenosylmethionine……………
 ………………HUA H J, WU Y, HUANG Z Q, ZHANG X Q, FENG J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.007



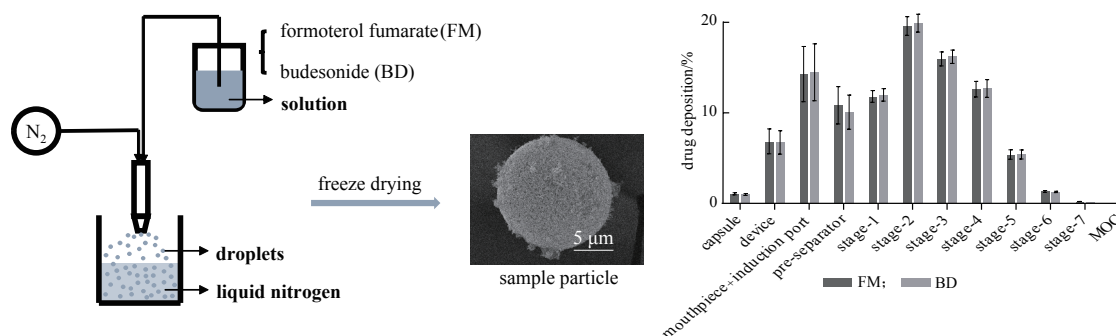
- 411** 达托霉素的分离纯化工艺.....郭朝江, 王 蒙, 刘 忠, 李春利, 张贵民*
 Separation and Purification Process of Daptomycin.....
GUO C J, WANG M, LIU Z, LI C L, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.008



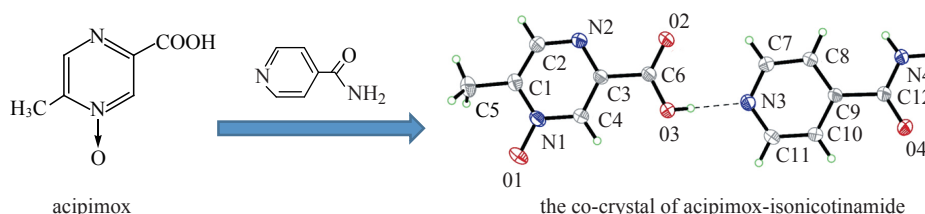
- 416** 制药企业生产环境中污染葡萄球菌菌种鉴定方法的比较评价及毒素基因调查分析.....
李琼琼, 宋明辉, 秦 峰, 刘 浩, 杨美成*
 Species Identification Analysis by Different Methods and Toxin Genes Detection of *Staphylococcus*
 Strains Isolated from Drug Manufacturing Enterprises.....
LI Q Q, SONG M H, QIN F, LIU H, YANG M C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.009



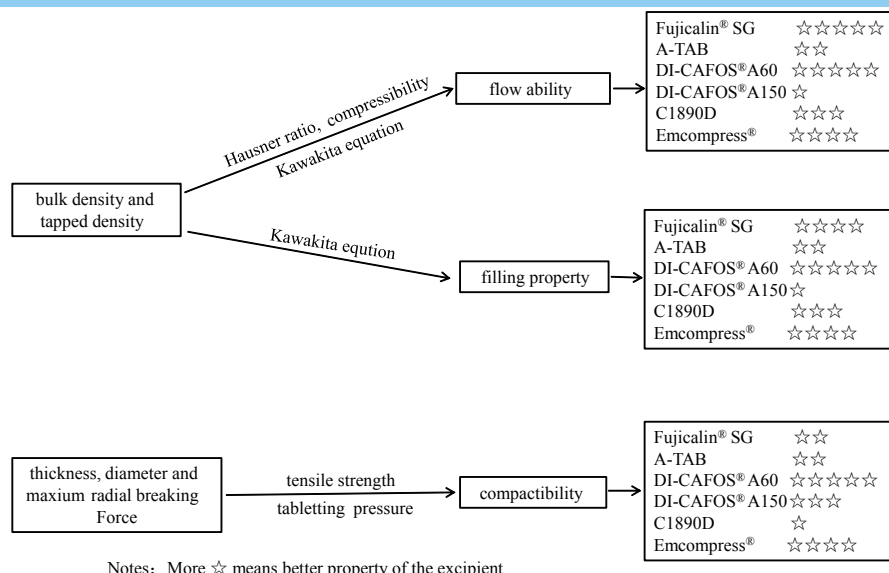
- 422 喷雾冷冻干燥法制备布地奈德富马酸福莫特罗干粉吸入颗粒及其特性评价.....许 莹, 王嘉新, 栾瀚森*, 王 浩
Preparation and Physicochemical Characterization of Budesonide and Formoterol Fumarate Composite Particles for Dry Powder Inhalation by Spray Freeze-drying.....XU Y, WANG J X, LUAN H S*, WANG H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.010



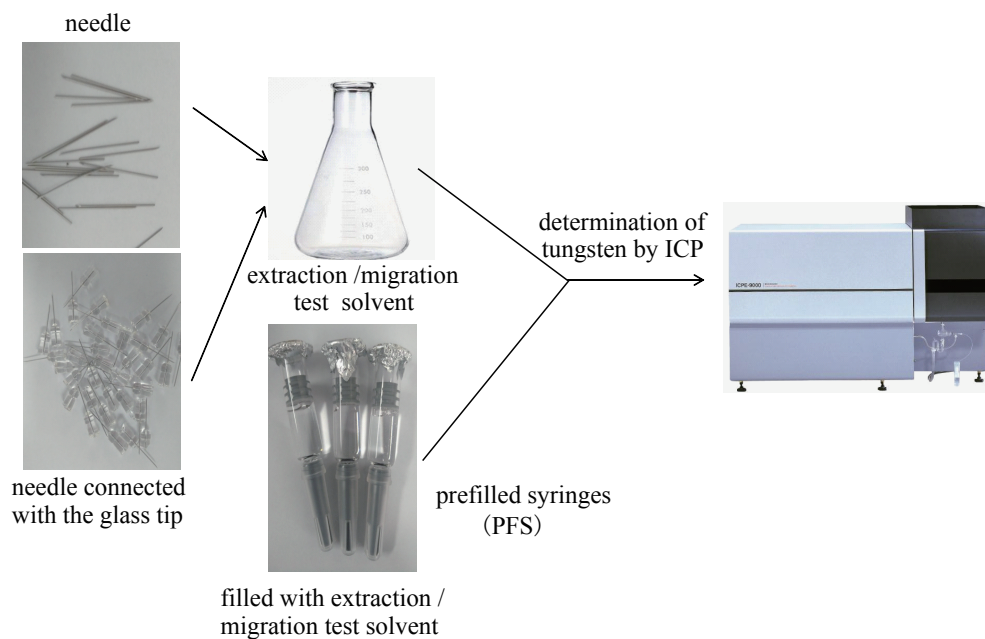
- 430 阿昔莫司-异烟酰胺共晶的制备、表征及性质研究.....郭立红, 夏祥来, 翟立海, 张贵民*
Preparation, Characterization and Properties of Acipimox-isonicotinamide Co-crystal.....GUO L H, XIA X L, ZHAI L H, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.011



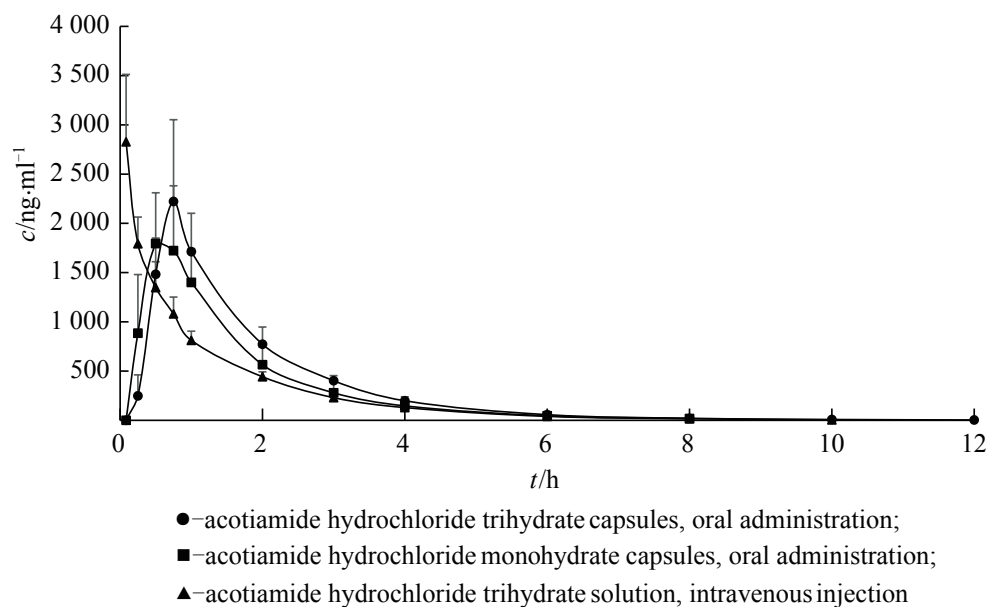
- 436 直接压片辅料无水磷酸氢钙的粉体学性质评价.....杨秋霞, 肖 燕, 陆伟根, 奚 泉*
Evaluation of Micromeritic Properties of Anhydrous Dicalcium Phosphate for Direct Compression.....YANG Q X, XIAO Y, LU W G, XI Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.012



- 441 ICP 法测定预灌封注射器中的可提取总钨量……………侯晴晴, 张 兵, 朱涵超, 张毅兰*
Determination of Total Tungsten Extracted from Prefilled Syringes by ICP……………
……………HOU Q Q, ZHANG B, ZHU H C, ZHANG Y L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.013



- 445 两种盐酸阿考替胺水合物在Beagle 犬体内的药动学……………肖小阳, 张国顺, 张淑秋*
Pharmacokinetics of Two Forms of Acotiamide Hydrochloride Hydrate in Beagle Dogs……………
……………XIAO X Y, ZHANG G S, ZHANG S Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.014



- 450** 基于注册申请人视角的药品优先审评制度实施情况调查分析·····陆承坤, 王雨杉, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Investigation and Analysis of the Implementation of Drug Priority Review System Based on the
Perspective of Registered Applicants·····*LU C K, WANG Y S, JIANG R, SHAO R**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.015

- 456** 医药工业的计算机化过程中遗留系统的验证策略·····赵晨阳, 朱建伟*
Validation Strategy for Legacy Systems in Computerization of Pharmaceutical Industry·····
·····*ZHAO C Y, ZHU J W**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.016

- 464** GMP 背景下的制药企业六西格玛管理应用研究: 以BT 公司为例·····李东昂, 梁 毅*
Application of Six Sigma Management in Pharmaceutical Enterprises Based on GMP: A Case from
BT Company·····*LI D A, LIANG Y**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.017

· 其他 ·

广告索引 (402)

《中国医药工业杂志》征订 (470)

制剂技术文摘 P50-4~6 (391) P50-7~8 (463) P50-9 (469)

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4期 4月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.4 April 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	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
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*112*zh*P*20.00* *17*2019-04

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

研究论文

氟哌噻吨癸酸酯的合成

陈道鹏¹, 王圣庆¹, 杨相平¹, 马彦琴¹, 张桂森²

(1. 江苏恩华药业股份有限公司, 江苏徐州 221116; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 湖北武汉 430072)

摘要: 本研究开发了一种分离 (Z)-氟哌噻吨 (**8**) 的新方法。首先以 2-三氟甲基-9-噻吨酮 (**2**) 为原料, 依次经格氏反应、脱水 and 加成反应得 (Z/E)-氟哌噻吨盐酸盐 (**6**), 3 步收率 69.6%。用氨水使 **6** 游离, 再定量加入 HCl/乙酸乙酯, 利用 (E)-氟哌噻吨盐酸盐优先成盐析出除掉 (E)-异构体; 然后将母液回收再成盐得 (Z)-氟哌噻吨盐酸盐 (**7**)。7 再经游离、重结晶得 **8**, 纯度 99.9%, 2 步收率 29.6%。最后 **8** 和癸酰氯反应得氟哌噻吨癸酸酯, 总收率 15.3% (以 **2** 计)。

关键词: 氟哌噻吨癸酸酯; 精神分裂症; 异构体; 分离纯化

中图分类号: R971⁺.4; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)04-0392-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.003

Synthesis of Flupentixol Decanoate

CHEN Daopeng¹, WANG Shengqing¹, YANG Xiangping¹, MA Yanqin¹, ZHANG Guisen²

(1. Jiangsu Enhua Pharma. Corporation, Xuzhou 221116;

2. School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430072)

ABSTRACT: A new method for the separation of (Z)-flupentixol (**8**) was developed. (Z/E)-Flupentixol hydrochloride (**6**) was synthesized from 2-(trifluoromethyl)-9H-thioxanthen-9-one (**2**) via Grignard reaction, dehydration and addition with a yield of 69.6%. Compound **6** was freed with aqueous ammonia, after quantitative addition of HCl/ethyl acetate, (E)-flupentixol hydrochloride precipitated preferentially. The (E)-isomer was filtered out and the mother liquor was recovered and then re-salted to obtain (Z)-flupentixol hydrochloride (**7**). Then **7** was subjected to dissociation and recrystallization to prepare **8** with a purity of 99.9% and a yield of 29.6%. Finally, **8** reacted with decanoyl chloride to afford flupentixol decanoate in a total yield of 15.3% (based on **2**).

Key Words: flupentixol decanoate; schizophrenia; isomer; isolation and purification

氟哌噻吨癸酸酯 (flupentixol decanoate, **1**), 化学名为 (Z)-2-[4-[3-(2-三氟甲基噻吨-9-亚基)-丙基]哌嗪-1-基]乙基癸酸酯, 商品名孚岚素 (Fluanxol), 由丹麦灵北制药公司开发, 目前其注射液主要在英国、加拿大和比利时等地上市销售。**1** 为氟哌噻吨长效制剂, 为多巴胺 D₂ 受体和 5-羟色胺 (5-HT) 受体拮抗剂, 用于各种急、慢性精神

分裂症^[1-2]。

据文献报道, **1** 的制备方法都是先制备 (Z/E)-氟哌噻吨, 再分离得到 (Z)-氟哌噻吨 (**8**), 然后酯化得目标化合物^[3-4]。氟哌噻吨的制备方法文献报道较多^[3-8], 制得的氟哌噻吨 (Z)-型和 (E)-型异构体比例接近 1:1, 因此怎样分离得到高纯度的 (Z)-型异构体 (≥99.5%) 成为制备 **1** 的关键。

目前文献报道的 **8** 的制备方法主要有 2 种: ①用乙醚对 (Z/E)-氟哌噻吨进行分级结晶, 反复进行 8~9 次分级结晶才可得纯度为 99.0% 的 **8**, 收率不足 3%^[3-4]。该法收率低、操作繁琐、难以放大。

收稿日期: 2018-07-23

作者简介: 陈道鹏(1979—), 男, 硕士, 主要从事药物工艺研究。

Tel: 15996897697

E-mail: 308672563@qq.com

②将 (*Z/E*)-氟哌噻吨和对氯苯甲酰氯成酯, 利用酯在溶剂中的溶解度不同将 (*Z*)-型和 (*E*)-型酯分离, 然后经水解、纯化得 **8**, 2步收率 20.1%^[5]。该法在产率和纯度方面有所改善, 但对氯苯甲酰氯是基因毒性物质, 且具有强腐蚀性, 使用过程中对人员和设备要求较高。

为解决上述操作繁琐、收率低等问题, 本研究开发了一种分离 **8** 的新方法 (图 1)。首先用常规方法合成氟哌噻吨^[5]: 2-三氟甲基-9-噻吨酮 (**2**) 与烯丙基氯化镁经格氏反应得 2-三氟甲基-9-烯丙基-9-噻吨醇 (**3**), **3** 脱水得 2-三氟甲基-9-亚烯丙基噻吨 (**4**), **4** 与 *N*-(2-羟乙基)哌嗪 (**5**) 经加成反应得 (*Z/E*)-氟哌噻吨盐酸盐 (**6**), 3步收率 69.6%。然后用氨水使 **6** 游离, 再定量加入 HCl/乙酸乙酯使其在丙酮中成盐得 (*E*)-氟哌噻吨盐酸盐, 滤除固体, 母液回收成盐得 (*Z*)-氟哌噻吨盐酸盐

(**7**)。7再经游离、重结晶得 **8**, 纯度 99.9%, 2步收率 29.6%。最后 **8** 和癸酰氯反应即得 **1**, 总收率 15.3% (以 **2** 计)。

本实验采用定量加入 HCl (1.4 倍摩尔量), 先得到 (*E*)-氟哌噻吨盐酸盐, 母液回收再成盐得 **7**。笔者认为此过程是 (*E*)-氟哌噻吨盐酸盐优先成盐析出, 而非利用 (*Z*)-型和 (*E*)-型盐酸盐溶解度不同, 因为 1 摩尔量的氟哌噻吨需要 2 倍摩尔量的 HCl 成盐, 而本实验只加入约 1.4 倍摩尔量的 HCl 析出 (*E*)-异构体; 若加入 ≥ 2 倍摩尔量的 HCl, 则 (*Z*)-型和 (*E*)-型异构体全部析出。该分离方法已申请专利并获得授权^[6]。

实验部分

2-三氟甲基-9-烯丙基-9-噻吨醇 (**3**)

氮气保护下, 将烯丙基氯 (626 g, 8 mol) 溶于 THF (1.8 L) 中。室温条件下, 将镁屑 (480 g, 20 mol)

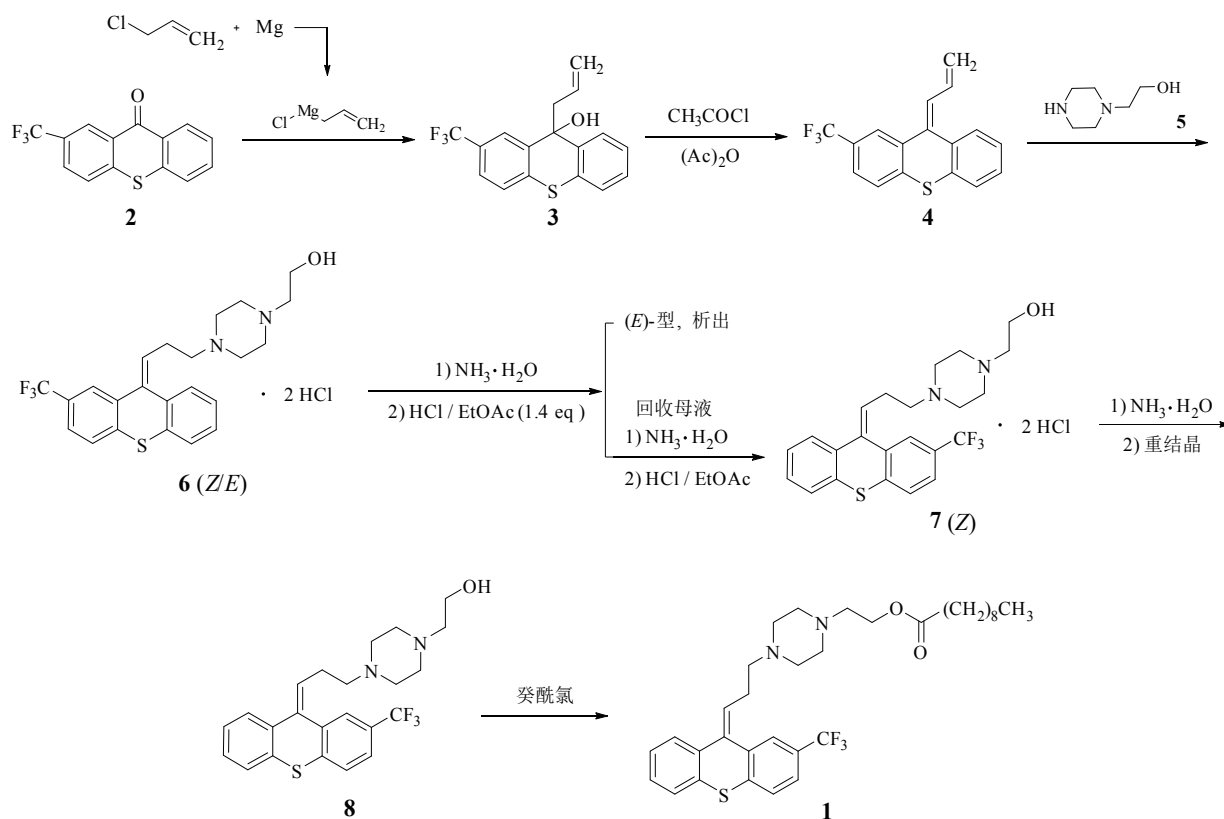


图 1 **1** 的合成方法

Fig.1 Synthetic Method of **1**

和 THF (1.8 L) 加至反应瓶中搅拌, 滴加上述烯丙基氯溶液 (约 150 ml), 引发反应; 然后于 45 ~ 50 °C 滴加剩余的烯丙基氯的 THF 溶液, 制得格氏试剂, 冷却至 25 °C 备用。

氮气保护下, 控温 <30 °C, 将上述格氏试剂滴至 **2** (1.12 kg, 4.0 mol) 的 THF (6.4 L) 溶液中, 滴毕, 继续搅拌反应 1 h。将反应液倾至 1.87 mol/L 的氯化铵水溶液 (10 L) 中, 分液, 水相用甲苯 (2.4 L) 萃取, 合并有机相, 用 1.87 mol/L 的氯化铵溶液洗涤, 减压蒸除溶剂得浅黄色油状物 (冷冻后固化) **3** (1 326.5 g), 收率 >100% (含有少量溶剂)。取少量油状物于 40 ~ 45 °C 用油泵减压 (50 ~ 100 Pa) 干燥 2 h, 用于结构确证。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.07 ~ 8.09 (m, 7H), 5.32 ~ 5.44 (m, 1H), 4.88 ~ 5.13 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.63 ~ 2.66 (m, 1H), 2.48 ~ 2.55 (m, 1H)。

2-三氟甲基-9-亚烯丙基噻吨 (4)

将上述所得 **3** 溶于甲苯 (2.0 L) 中, 加热至 40 °C, 滴加乙酰氯 (23.6 g, 0.32 mol) 的乙酸酐 (724.8 g, 7.2 mol) 溶液, 滴毕, 加热至 60 ~ 65 °C 反应 1 h。减压蒸除溶剂得油状物, 加入甲醇 (2.6 L) 搅拌, 有浅黄色固体析出。抽滤, 于 40 ~ 45 °C 减压干燥 6 h, 得浅黄色固体 **4** (1 108.6 g, 91.1%)。mp 84.8 ~ 86.5 °C (文献^[9]: 86 ~ 88 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.23 ~ 7.79 (m, 7H, Ar-H), 6.77 ~ 6.93 (m, 1H), 6.57 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 5.58 ~ 5.60 (m, 1H), 5.37 ~ 5.41 (m, 1H)。

(Z/E)-氟哌噻吨盐酸盐 (6)

取 **4** (1.10 kg, 3.61 mol) 和 **5** (5.28 kg, 36.1 mol) 加至 10 L 反应瓶中, 加热至 100 ~ 102 °C 搅拌反应 12 h。减压蒸除过量的 **5**, 得油状物。向所得油状物中加入甲苯 (6.0 L) 和水 (2.4 L), 并于 70 °C 搅拌 15 min。分液, 有机相再用水 (2.4 L) 洗涤, 减压浓缩得油状物。加入丙酮 (14.3 kg) 搅拌溶解, 边搅拌边滴加 4.4 mol/L 的 HCl/乙酸乙酯 (约 1.5 L) 调至 pH 2 ~ 3, 有黄色固体析出, 继续搅拌 4 h, 抽滤得黄色固体。

向所得固体中加入水和二氯甲烷 (DCM, 3.2 L),

搅拌下滴加氨水 (约 1.1 L) 调至 pH 9 ~ 10。分液, 水相用 DCM (1.6 L) 萃取, 合并有机相, 用水 (1.6 L) 洗, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得油状物。将其溶于丙酮 (14.3 kg) 中, 搅拌下滴加 4.4 mol/L 的 HCl/乙酸乙酯 (约 1.4 L) 调至 pH 2 ~ 3, 有类白色固体析出。搅拌 4 h, 抽滤, 滤饼于 60 °C 减压干燥 8 h, 得类白色固体 **6** (1 402.3 g, 76.4%), 纯度 99.4% [HPLC 面积归一化法: 色谱柱 YMC-Triart C₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相 甲醇: 乙腈: 磷酸氢二铵溶液 (20 : 30 : 50); 柱温 40 °C; 流速 1.0 ml/min; 检测波长 230 nm]。(Z)-异构体纯度 46.3% [HPLC 外标法: 色谱柱 依利特 Hypersil 硅胶柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 水: 氨水: 异丙醇: 正庚烷 (2 : 4 : 150 : 850); 柱温 35 °C; 流速 1.0 ml/min; 检测波长 254 nm; (Z)-异构体保留时间为 8.49 min, (E)-异构体的为 10.29 min]。mp 236 ~ 239 °C (文献^[10]: 237 ~ 239 °C); ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.29 ~ 7.84 (m, 14H), 5.99 ~ 6.02 (t, *J*=7.1 Hz, 1H, Z-型), 5.93 ~ 5.96 (t, *J*=7.3 Hz, 1H, E-型), 3.90 ~ 3.96 (m, 4H), 3.76 (s, 16H), 3.47 ~ 3.51 (m, 4H), 3.44 ~ 3.45 (m, 4H), 3.02 ~ 3.06 (m, 4H)。

(Z)-氟哌噻吨盐酸盐 (7)

向 **6** (1.4 kg, 2.76 mol) 中加入水 (1.4 L) 和 DCM (2.8 L), 搅拌下滴加氨水 (约 900 ml) 调至 pH 9 ~ 10。分液, 水相用 DCM (1.4 L) 萃取, 合并有机相, 用水 (1.4 L) 洗, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得油状物。向所得油状物中加入丙酮 (11.0 kg) 搅拌使溶解, 滴加 4.4 mol/L 的 HCl/乙酸乙酯 (878 ml, 3.86 mol), 有白色固体析出。抽滤, 滤饼减压干燥得白色固体 (671.3 g), 滤液回收。

将回收的滤液减压浓缩得油状物, 加入水 (700 ml) 和 DCM (1.4 L), 搅拌下滴加氨水 (约 600 ml) 调至 pH 9 ~ 10。分液, 水相用 DCM (0.7 L) 萃取, 合并有机相, 用水 (0.7 L) 洗, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩至干。浓缩物中加入丙酮 (5.5 kg) 溶解, 搅拌下滴加 4.4 mol/L 的 HCl/乙酸乙酯 (约 500 ml) 调至 pH 2 ~ 3, 有类

白色固体析出。抽滤，滤饼减压干燥得类白色固体 **7** (536.6 g, 38.3%)。纯度 99.6% (HPLC 条件同上)，(Z)-异构体纯度 89.4% (分析方法同上)。

(Z)-氟哌噻吨 (**8**)

将 **7** (530.0 g, 1.04 mol)、水 (0.5 L) 和 DCM (1.0 L) 加至反应瓶中，搅拌，滴加氨水 (约 400 ml) 调至 pH 9 ~ 10。分液，水相用 DCM (0.5 L) 萃取，合并有机相，用水 (0.5 L) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩得油状物。加入乙醚 (1.2 L)，加热全溶。冷却至室温，搅拌，有白色固体析出。抽滤，滤饼于 45 °C 减压干燥得白色固体 **8** (312.8 g, 77.2%)。(Z)-异构体纯度 99.9% (分析方法同上)。mp 101 ~ 102 °C (文献^[11]: 101 ~ 102 °C)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.26 ~ 7.69 (m, 7H), 5.98 ~ 6.02 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 3.61 ~ 3.64 (t, *J*=5.2 Hz, 2H), 2.55 ~ 2.83 (m, 14H), 1.87 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*): 435 [M+H]⁺。(编者注:编辑部提出乙醚为危险试剂。作者答可使用环己烷代替，但收率和纯度没有乙醚效果好，综合考虑，最终选用乙醚)

氟哌噻吨癸酸酯 (**1**)

将 **7** (310.0 g, 0.71 mol) 和丙酮 (800 ml) 加至反应瓶中，搅拌加热至全溶，缓慢滴加癸酰氯 (162.5 g, 0.85 mol)，加毕，加热回流 2 h。用冰水将反应液冷却至约 10 °C，加入 DCM (1.0 L) 和 0.55 mol/L 的盐酸 (500 ml)，搅拌，分液。弃去水相，有机相用水 (300 ml×3) 洗，再用 1.8 mol/L 的氯化钠溶液 (300 ml) 洗，用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩得油状物。加入乙酸乙酯 (2.0 L)，搅拌，有白色固体析出，抽滤，滤饼于 50 °C 减压干燥 6 h 得白色固体 (416.2 g)。将该固体加至甲基叔丁醚 (2.5 L) 中，搅拌，控温 <8 °C，滴加 0.36 mol/L 的碳酸钾溶液 (1.8 L)，搅拌，分液。弃去水相，有机相用水 (900 ml×3) 洗，用无水硫酸镁干燥，抽滤，滤液减压 (30 ~ 150 Pa) 浓缩得淡黄色油状物 **1** (312.6 g, 74.4%)，纯度 99.7% [HPLC 面积归一化法: 色谱柱 Waters Symmetry C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 磷酸: 多库酯钠: 96% 乙醇 (1 : 250 : 750); 柱温 40 °C; 流速 1.0 ml/min;

检测波长 230 nm]。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 ~ 7.69 (m, 7H), 5.98 ~ 6.01 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.20 ~ 4.23 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 2.31 ~ 2.66 (m, 15H), 1.61 ~ 1.71 (m, 4H), 1.28 ~ 1.31 (m, 11H), 0.88 ~ 0.91 (t, 3H); ESI(+)-TOF/MS (*m/z*): 589 [M+H]⁺。

参考文献:

- [1] JORGENSEN A. Pharmacokinetic studies on flupentixol decanoate, a depot neuroleptic of the thioxanthene group [J]. *Drug Metab Rev*, 1978, **8** (2): 235-249.
- [2] NYMARK M, FRANCK K F, PEDERSEN V, *et al*. Prolonged neuroleptic effect of alpha-flupentixol decanoate in oil [J]. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1973, **33** (5): 363-376.
- [3] PETERSEN P V, AMMITZBOLL T. α-Isomer of the decanoic acid ester of 10-[3-(4-hydroxyethyl-1-piperazinyl)-propylidene]-2-trifluoro-methyl thioxanthene, acid addition salts thereof, method of use and compositions: US, 3681346 [P]. 1972-08-01.
- [4] PETERSEN P V, LASSEN N O, HOLM T O. 9-(Propene-3-ylidene-1), and 9-[3'-(N-hydroxyalkyl-piperazino-N)-propylidene], xanthenes and thioxanthenes, and processes for their preparation: US, 3116291 [P]. 1963-12-31.
- [5] VILLANI F, NARDI A, SALVI A, *et al*. Process for the preparation of Z-flupentixol: WO, 2005037820 [P]. 2004-09-29.
- [6] 陈道鹏, 马彦琴, 杨相平, 等. 盐酸氟哌噻吨异构体的分离方法: 中国, 102002034 [P]. 2012-11-28.
- [7] 杜小春, 万 华, 冯 卫. 一种氟哌噻吨化合物的制备方法: 中国, 103450151 [P]. 2014-07-30.
- [8] 王建塔, 王 琰, 杜镇南, 等. 盐酸氟哌噻吨的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44** (3): 227-229.
- [9] KAISER C, PAVLOFF A M, GARVEY E, *et al*. Analogs of phenothiazines. 4. Effect of structure upon neuropharmacological activity of some chlorpromazineanalogs of the diphenylmethane type [J]. *J Med Chem*, 1972, **15** (6): 665-673.
- [10] SIDDEGOWDA M S, BUTCHER R J, AKKURT M, *et al*. 1-(2-Hydroxyethyl)-4-[3-(2-trifluoromethyl-9H-thioxanthen-9-ylidene)propyl]piperazine-1,4-diiumdichloride:the dihydrochloride salt of flupentixol [J]. *Acta Crystal*, 2011, **67** (8): 2079-2080.
- [11] 郑艳萍, 沈 莉, 孙秀燕, 等. 二盐酸氟哌噻吨几何异构体的核磁共振研究[J]. 分析试验室, 2006, **25** (8): 50-53.