

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

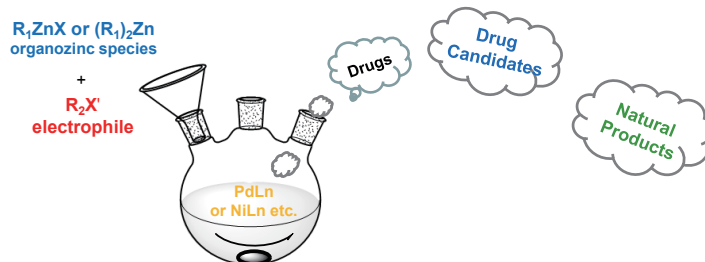


9 771001 825190

0 4>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

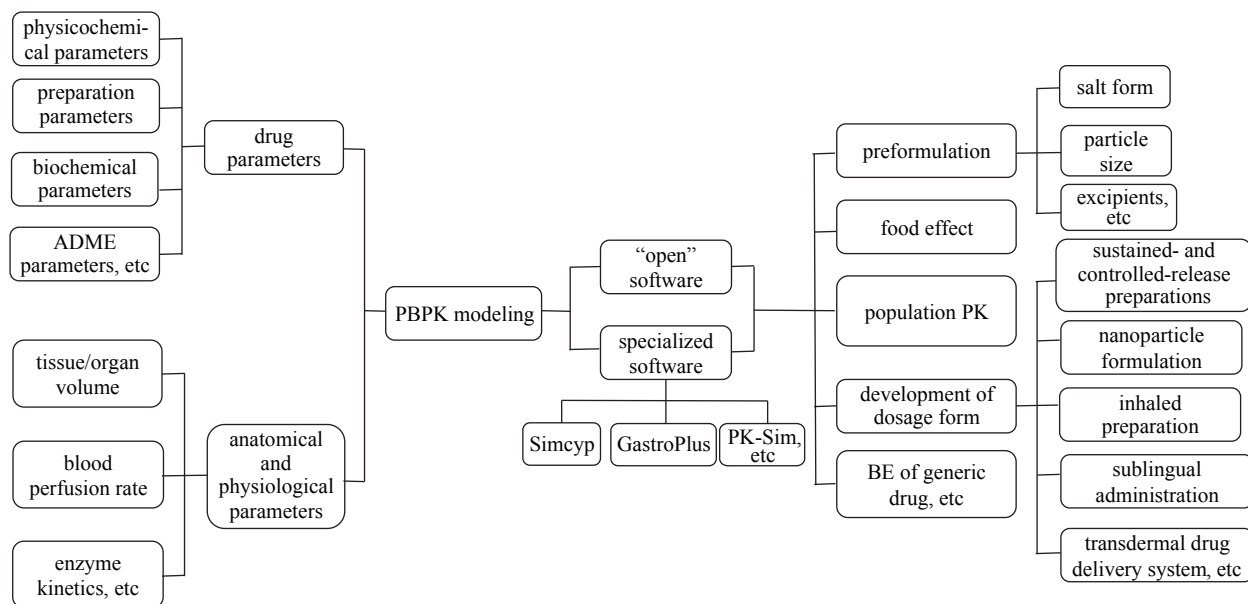
- 359 Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用·····张庆文
Application of Negishi Cross-coupling in the Synthesis of Bioactive Molecules·····ZHANG Q W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.001



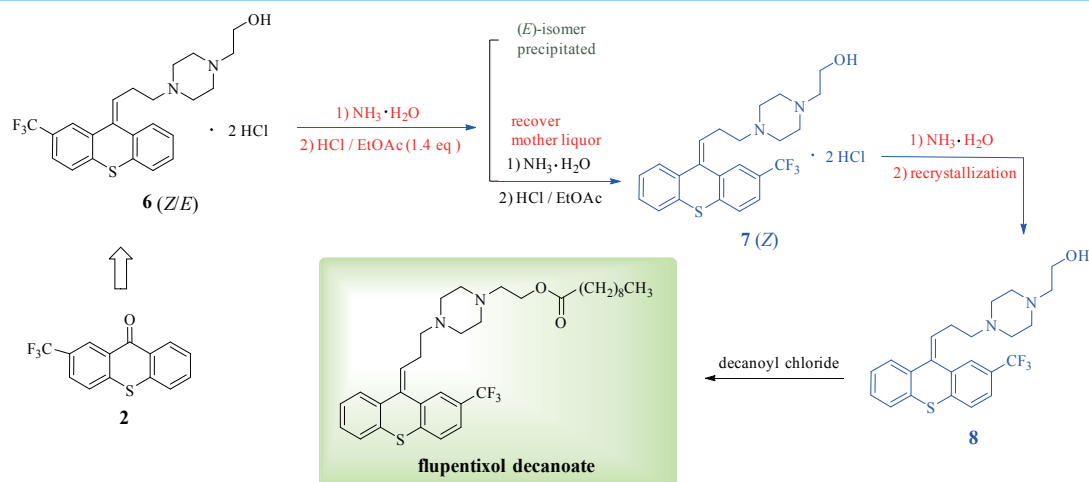
I therefore chose with much enthusiasm “Discovery and Development of New Organic Synthetic Reactions Catalyzed by Transition Metals” as the central topic of my life-long research projects.

---- 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

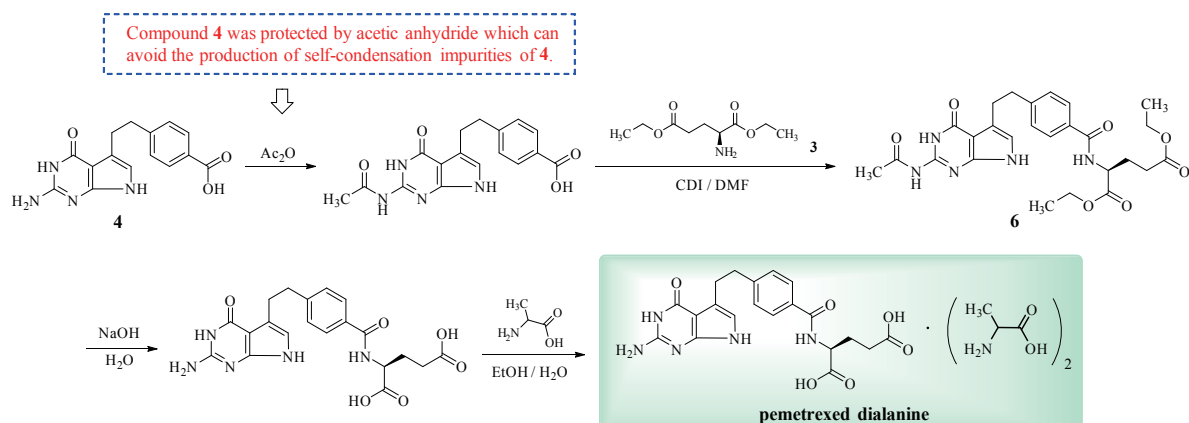


- 392 氟哌噻吨癸酸酯的合成·····陈道鹏, 王圣庆, 杨相平, 马彦琴, 张桂森
 Synthesis of Flupentixol Decanoate·····CHEN D P, WANG S Q, YANG X P, MA Y Q, ZHANG G S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.003



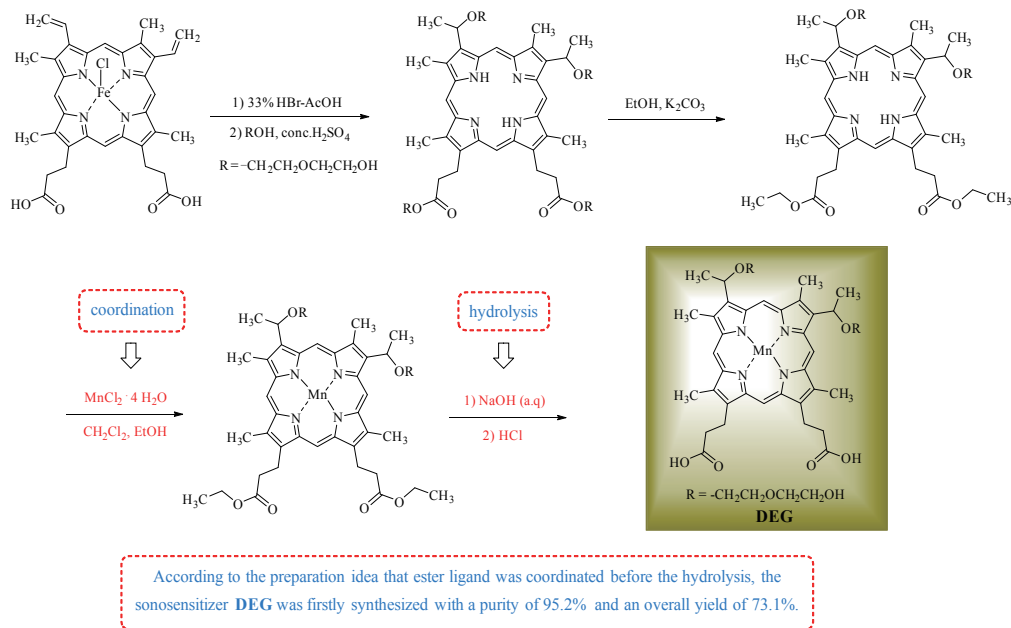
(Z)-Flupentixol (**8**) was separated via a new method with a purity of 99.9% and a yield of 29.6%, and the separation method has been patented and authorized in 2009.

- 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

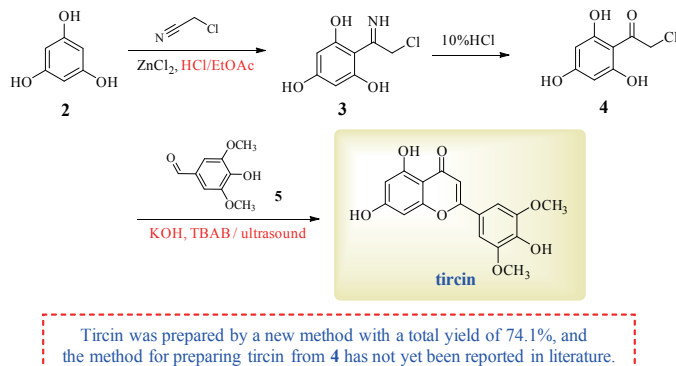


Pemetrexed dialanine which has more stable property was obtained with a purity of 99.5% and an overall yield of 69%.

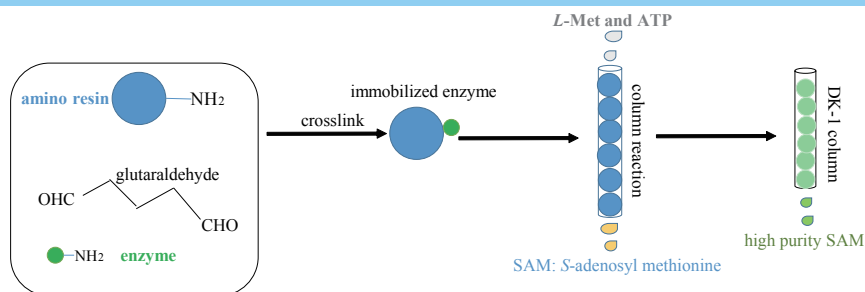
399 声敏剂DEG的合成……………陈俊磊, 赵明*, 时志春, 李军, 张树军
 Synthesis of Sonosensitizer DEG……………CHEN J L, ZHAO M*, SHI Z C, LI J, ZHANG S J
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.005



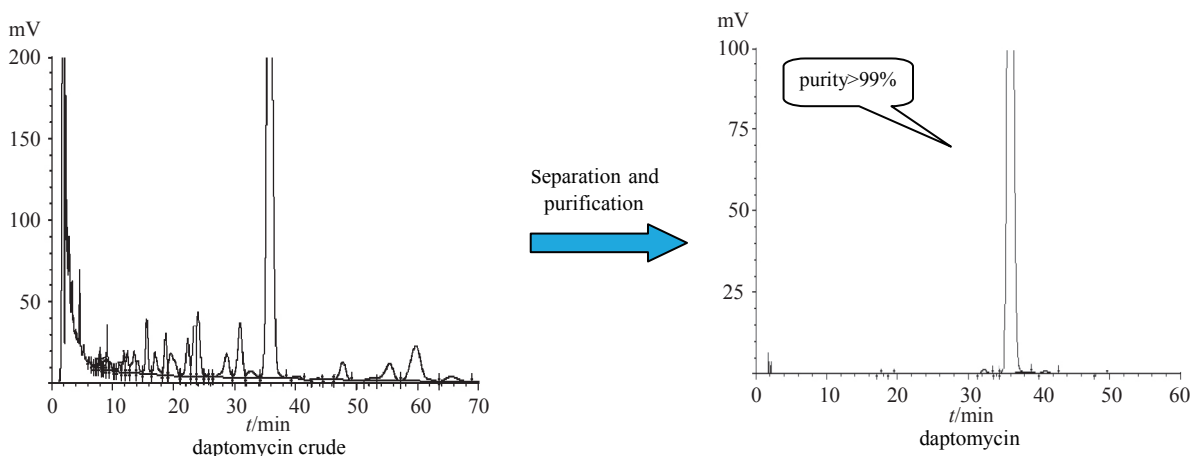
403 超声波相转移催化合成苜蓿素……………褚朝森, 王晓丽, 胡玉涛, 李天雪, 王政
 Synthesis of Tricin by Ultrasonic Phase Transfer Catalysis……………
 ………………CHU C S, WANG X L, HU Y T, LI T X, WANG Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.006



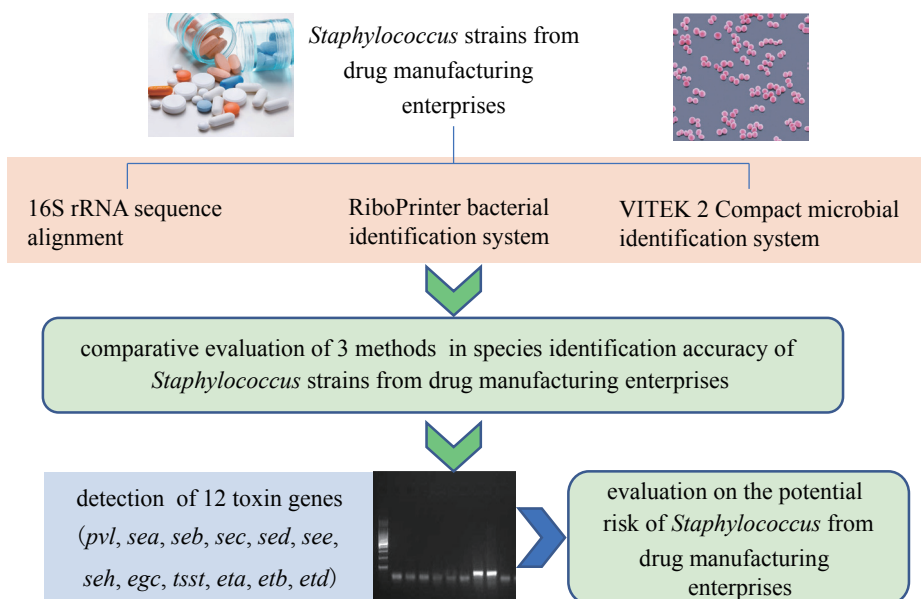
406 嗜热S-腺苷甲硫氨酸合成酶的固定化及S-腺苷甲硫氨酸的制备……………
 ………………化浩举, 吴勇, 黄宗庆, 张喜全, 冯军*
 Immobilization of Thermophilic S-Adenosylmethionine Synthetase and Preparation of S-Adenosylmethionine……………
 ………………HUA H J, WU Y, HUANG Z Q, ZHANG X Q, FENG J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.007



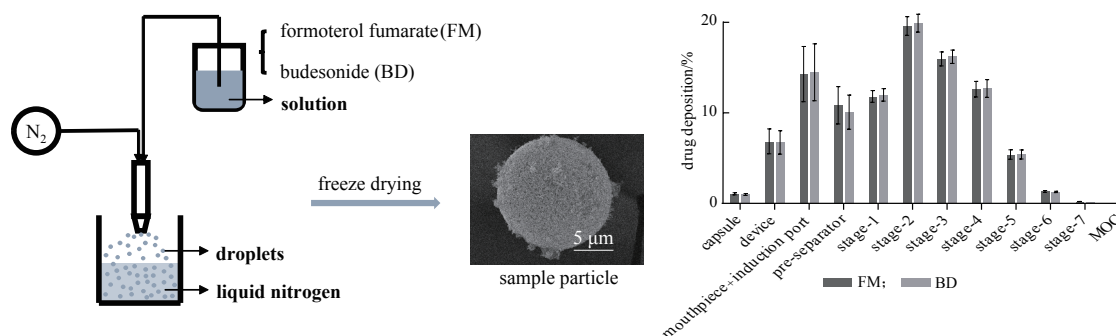
- 411** 达托霉素的分离纯化工艺.....郭朝江, 王 蒙, 刘 忠, 李春利, 张贵民*
 Separation and Purification Process of Daptomycin.....
GUO C J, WANG M, LIU Z, LI C L, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.008



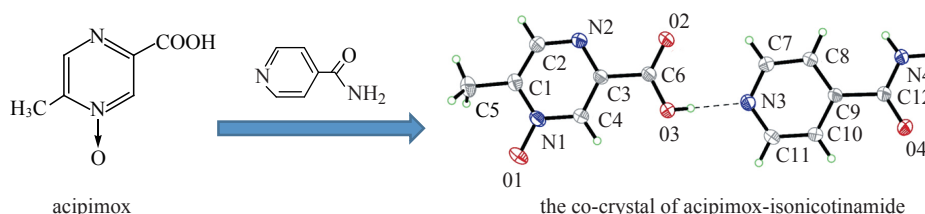
- 416** 制药企业生产环境中污染葡萄球菌菌种鉴定方法的比较评价及毒素基因调查分析.....
李琼琼, 宋明辉, 秦 峰, 刘 浩, 杨美成*
 Species Identification Analysis by Different Methods and Toxin Genes Detection of *Staphylococcus*
 Strains Isolated from Drug Manufacturing Enterprises.....
LI Q Q, SONG M H, QIN F, LIU H, YANG M C*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.009



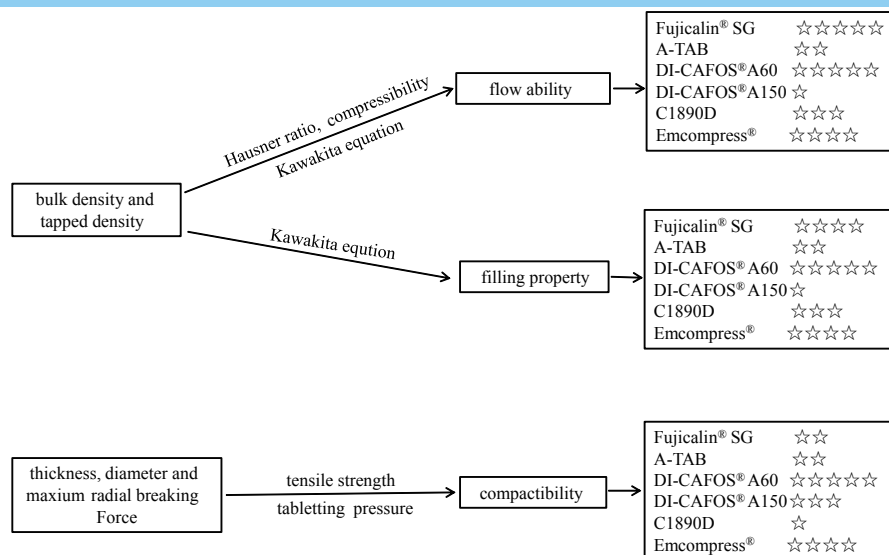
- 422 喷雾冷冻干燥法制备布地奈德富马酸福莫特罗干粉吸入颗粒及其特性评价.....许 莹, 王嘉新, 栾瀚森*, 王 浩
Preparation and Physicochemical Characterization of Budesonide and Formoterol Fumarate Composite Particles for Dry Powder Inhalation by Spray Freeze-drying.....XU Y, WANG J X, LUAN H S*, WANG H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.010



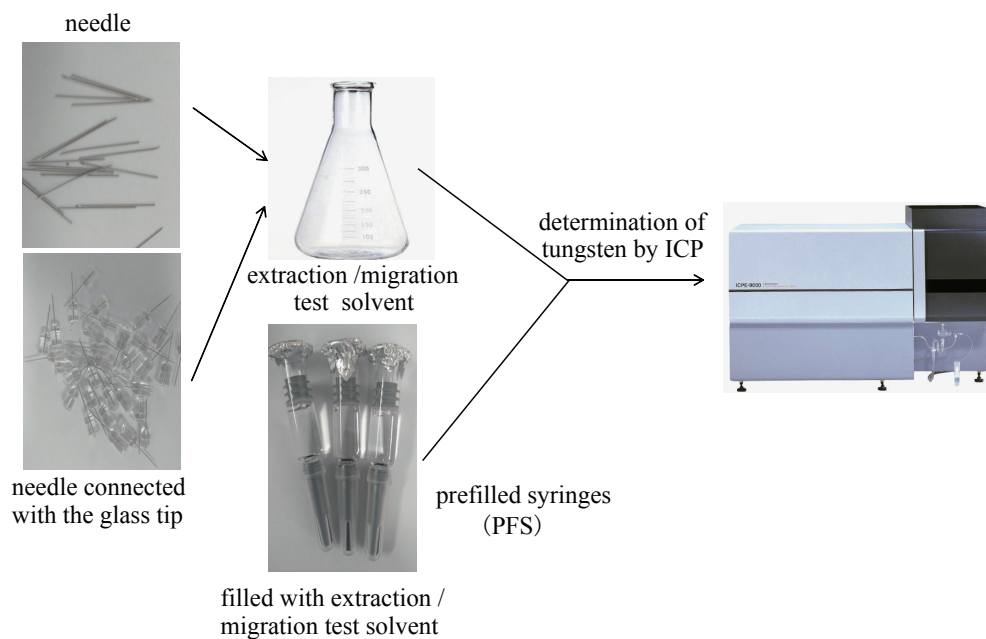
- 430 阿昔莫司-异烟酰胺共晶的制备、表征及性质研究.....郭立红, 夏祥来, 翟立海, 张贵民*
Preparation, Characterization and Properties of Acipimox-isonicotinamide Co-crystal.....GUO L H, XIA X L, ZHAI L H, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.011



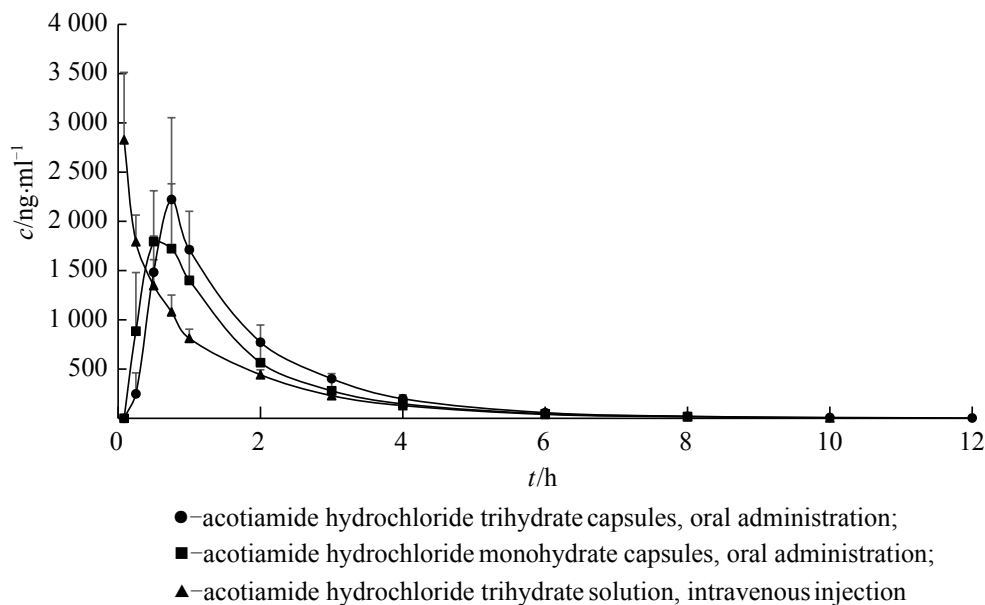
- 436 直接压片辅料无水磷酸氢钙的粉体学性质评价.....杨秋霞, 肖 燕, 陆伟根, 奚 泉*
Evaluation of Micromeritic Properties of Anhydrous Dicalcium Phosphate for Direct Compression.....YANG Q X, XIAO Y, LU W G, XI Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.012



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

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*

(鲁南制药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: 本研究基于培美曲塞二钠的合成工艺, 设计了一种化学性质稳定的培美曲塞二丙氨酸盐的合成方法。4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸 (**4**) 经乙酸酐保护氨基得 4-[2-(2-乙酰氨基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸, 然后与 *L*-谷氨酸二乙酯 (**3**) 经缩合反应得 *N*-[4-[2-(2-乙酰氨基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-*L*-谷氨酸二乙酯。在氢氧化钠条件下水解后, 再和丙氨酸成盐得目标产物, 纯度 99.5%, 总收率 69.1% (以 **3** 计)。本工艺对 **4** 的 2-位氨基进行保护, 可避免 **4** 的自身缩合杂质的生成; 同时用氨基保护策略代替原文献的用对甲苯磺酸成盐步骤, 避免了遗传毒性杂质的生成。本工艺反应条件温和、操作简捷, 可为培美曲塞剂型的开发提供更多选择。

关键词: 培美曲塞; 丙氨酸; *L*-谷氨酸二乙酯; 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)04-0396-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.004

Synthesis of Pemetrexed Dialanine

GAO Ji, XU Jianguo, ZANG Chao, TANG Yunfeng, ZHANG Guimin*

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

ABSTRACT: A synthetic method of pemetrexed dialanine (**1**) which has more stable property was reported based on the synthesis of pemetrexed disodium. 4-[2-(2-Amino-4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-ethyl]benzoic acid (**4**) reacted with acetic anhydride to give 4-[2-(2-acetamido-4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoic acid, which was followed by a condensation with diethyl *L*-glutamate (**3**) to produce diethyl *N*-[4-[2-(2-acetamido-4-oxo-4,7-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-*L*-glutamate. Then after a hydrolysis by sodium hydroxide, the corresponding product was subjected to a salification with alanine to afford the target compound with a purity of 99.5% and an overall yield of 69.1% (based on **3**). This synthetic route can avoid the production of self-condensation impurities of **4** successfully. Moreover, the use of *p*-toluenesulfonic acid which could produce the genotoxic impurities was avoided. The process has some advantages such as mild reaction conditions and simple operation, which can provide more choices for the development of pemetrexed formulation.

Key Words: pemetrexed; alanine; diethyl *L*-glutamate; process improvement

培美曲塞二钠 (pemetrexed disodium), 化学名为 *N*-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-谷氨酸二

钠, 是一种多靶位抗叶酸药物, 属核苷酸合成酶/二氢叶酸还原酶双重抑制剂^[1], 由礼来公司研发, 于 2004 年 8 月获得美国 FDA 批准上市, 商品名为 Alimta, 临床用于非小细胞肺癌的治疗^[2]。

用于药物制剂的培美曲塞二钠稳定性较差, 在固态和溶液中均易生成降解杂质。Palepu 等报道了具有长期稳定性的培美曲塞盐与抗氧化剂和螯合剂的水性制剂, 但其降解产物仍高达 1%~5%^[3]。近年来有文献报道了培美曲塞氨基酸盐的合成工

收稿日期: 2018-06-30

作者简介: 高 纪 (1987—), 男, 硕士, 工程师, 主要从事药物研发。

Tel: 0539-5030609

E-mail: gaoji0711@163.com

通信联系人: 张贵民 (1969—), 男, 研究员, 从事药物研发。

Tel: 0539-5030319

E-mail: lunanzhangguimin@163.com

艺^[4], 研究显示培美曲塞氨基酸盐具有极高的稳定性, 但其合成过程需要对培美曲塞二乙酯进行纯化、操作繁琐, 不便于工业化生产。

培美曲塞二钠的合成策略是以 *L*-谷氨酸二乙酯 (**3**) 和 4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸 (**4**) 进行缩合反应, 再加入对甲苯磺酸成盐, 然后在氢氧化钠条件下水解得 *N*-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-*L*-谷氨酸 (**7**), 最后调节 pH 得培美曲塞二钠^[5]。本法操作简便, 但 **4** 会发生自身缩合反应生成酰胺杂质, 且在制备 **7** 时用到了潜在的遗传毒性试剂对甲苯磺酸。

本研究对上述方法进行改进, 开发了一种培美曲塞二丙氨酸盐 (**1**) 的合成方法 (图 1)。*L*-谷氨酸二乙酯盐酸盐 (**2**) 经碱化得 **3**。此外, **4** 用乙酰基保护氨基得 4-[2-(2-乙酰胺基-4,7-二氢-4-氧代-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸 (**5**)。然后 **3** 和 **5** 经缩合反应得 *N*-[4-[2-(2-乙酰胺基-4,7-二氢-4-氧代-3*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-*L*-谷氨酸二乙酯 (**6**)。**6** 在氢氧化钠条件下水解得 **7**, **7** 再和丙氨酸 (**8**) 的乙醇溶液成盐得目标产物 **1**, 纯度 99.5%, 总收率 69.1% (以 **3** 计)。

本工艺对 **4** 的 2-位氨基进行选择保护, 可避免 **4** 自身缩合杂质的生成, 同时保证了 **7** 的纯度

(98.5%); 氨基的乙酰保护基和 **3** 分子中的乙醇酯保护基可在后续反应中一并脱去, 不增加反应步骤。此外, 本方法与文献相比^[5], 不用与对甲苯磺酸成盐, 减少了实验步骤, 避免了遗传毒性烷基化试剂的生成。本工艺反应条件温和、操作便捷、收率高, 可为培美曲塞剂型的开发提供更多的选择。

实验部分

L-谷氨酸二乙酯 (**3**)

室温, 将 **2** (博瑞生物医药泰兴市有限公司, 98%, 48 g, 0.20 mol) 加至纯水 (120 ml) 中, 搅拌溶解后加入碳酸钾 (15.18 g, 0.11 mol), 继续搅拌反应 0.5 h。用二氯甲烷 (100 ml×3) 萃取反应液, 合并有机相, 减压浓缩得淡黄色油状液体 **3** (39.75 g, 97.5%), 纯度 98.5% [HPLC 归一化法: 色谱柱 YMC-Triart C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A: 磷酸盐缓冲液 (内含 0.01 mol/L 磷酸二氢钠, 0.015 mol/L 磷酸氢二钠, 0.02 mol/L 硫酸铵), B: 乙腈, 梯度洗脱 (0—20 min: A 85%—75%, 20—30 min: A 75%—60%, 30—45 min: A 60%, 45—46 min: A 60%—85%); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 210 nm; 柱温 25 °C]。LC-MS (*m/z*): 204[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.76 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 4.42 ~ 4.44 (m, 1H), 4.19 ~ 4.27 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.03 ~ 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.44 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.04 ~ 2.07 (m, 2H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

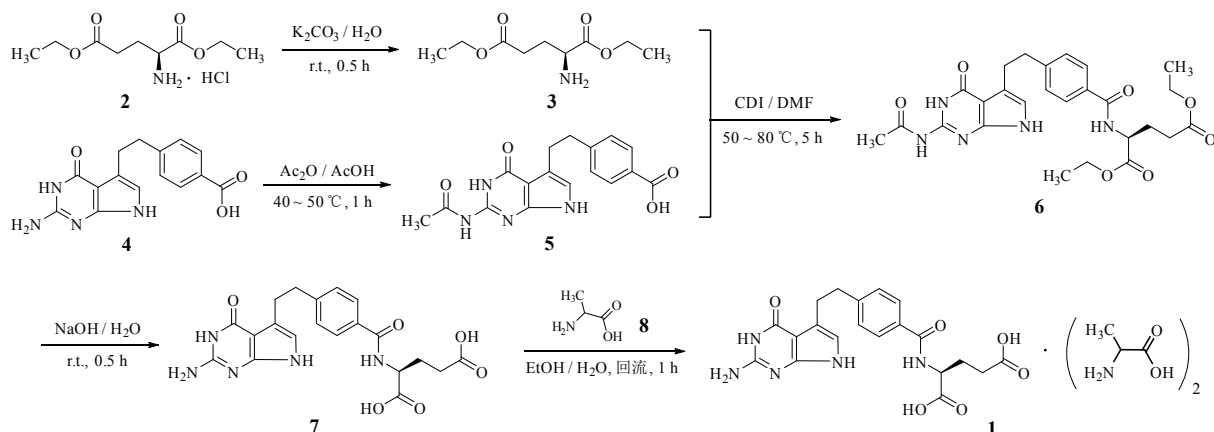


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

4-[2-(2-乙酰胺基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酸(5)

将4(博瑞生物医药泰兴市有限公司, 98%, 38.8 g, 0.13 mol)加至乙酸(200 ml)中, 加热至30℃, 滴加乙酸酐(22 ml, 0.22 mol), 滴毕, 继续加热至40~50℃保温搅拌反应1 h。减压蒸除乙酸, 向所得剩余物中加入纯水(300 ml)搅拌溶解, 缓慢滴加1.44 mol/L的氢氧化钠溶液调至pH 5~6。降温至0~5℃, 搅拌析晶2 h。过滤, 滤饼减压干燥得白色固体5(42.09 g, 95.1%), 纯度98.9%(HPLC归一化法, 条件同3)。mp>300℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.80(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.52(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 2.99(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.87(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 1.92(s, 3H); LC-MS(*m/z*): 339[M-H]⁻。

N-[4-[2-(2-乙酰胺基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸二乙酯(6)

将5(40.8 g, 0.12 mol)加至DMF(650 ml)中, 加热至50℃搅拌溶解, 加入*N,N*-羰基二咪唑(CDI, 21.4 g, 0.13 mol), 于50~60℃保温搅拌反应2 h。加入3(32.5 g, 0.16 mol), 继续加热至70~80℃保温搅拌反应3 h。减压除去DMF, 加入DCM(800 ml)、纯水(1.6 L)和三乙胺(160 ml), 搅拌分液, 有机相用纯水(1.6 L×2)洗涤, 减压浓缩至干得白色固体6(55.44 g, 88.0%), 纯度98.5% [HPLC归一化法: 色谱柱 YMC-Triart C₁₈柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 A: 磷酸盐缓冲液(内含0.01 mol/L磷酸二氢钾, 0.01 mol/L磷酸氢二钾), B: 乙腈, 梯度洗脱(0—25 min: A 80%—55%, 25—35 min: A 55%—45%, 35—45 min: A 45%, 45—46 min: A 45%—80%); 流速1.0 ml/min; 检测波长 210 nm; 柱温25℃]。mp 84~85℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.80(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.52(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.42~4.44(m, 1H), 4.23(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.09(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.98(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.86(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41(t, *J*=7.5 Hz, 2H),

2.09~2.11(m, 2H), 1.92(s, 3H), 1.25(t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.17(t, *J*=7.1 Hz, 3H); LC-MS(*m/z*): 526[M+H]⁺。

N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-L-谷氨酸(7)

氮气保护下, 将6(57.8 g, 0.11 mol)加至1 mol/L的氢氧化钠溶液(800 ml)中, 搅拌反应0.5 h。加入纯化水(800 ml), 控温20~30℃, 滴加3 mol/L的盐酸调至pH 2.5~3.5。滴毕, 降温至0~5℃, 析晶1 h。过滤, 滤饼减压干燥得白色固体7(42.92 g, 91.3%), 纯度98.5%(HPLC条件同6)。mp 239~240℃; LC-MS(*m/z*): 426[M-H]⁻; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.80(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.52(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.42~4.44(m, 1H), 2.98(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.86(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.09~2.11(m, 2H)。

培美曲塞二丙氨酸盐(1)

将7(42.7 g, 0.10 mol)加至无水乙醇(1.5 L)中, 加热至55~65℃, 滴加丙氨酸(19.6 g, 0.22 mol)的水(150 ml)溶液, 滴毕, 搅拌反应1 h。降温至20~25℃, 析晶2 h。过滤, 减压干燥得白色固体1(56.14 g, 92.8%), 纯度99.5%(HPLC条件同3), 7含量71.02%(HPLC条件同6, 外标法)。mp 326~328℃。LC-MS(*m/z*): 426[M-H]⁻、90[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ: 7.80(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.52(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.42~4.44(m, 1H), 3.03~3.13(m, 2H), 2.98(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.86(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.41(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.09~2.11(m, 2H), 1.23(d, *J*=7.2 Hz, 6H)。

参考文献:

- [1] SPIELMANN M, MARTIN M, NAMER M, *et al*. Activity of pemetrexed (ALIMTA[®], multitargeted antifolate, LY231514) in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: An interim analysis [J]. Clin Breast Cancer, 2001, 2(1): 47-51.

(下转第429页)