

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 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
- 中国药学会系列期刊

本期导读：

铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展

孙飘，丁杨，周建平

罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定

熊磊，闵涛玲，陈昌发，胡海峰



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

12

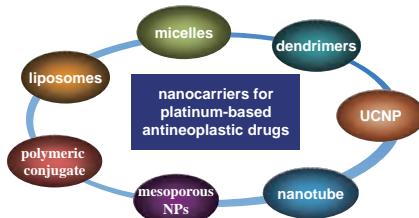
2019年12月

第50卷

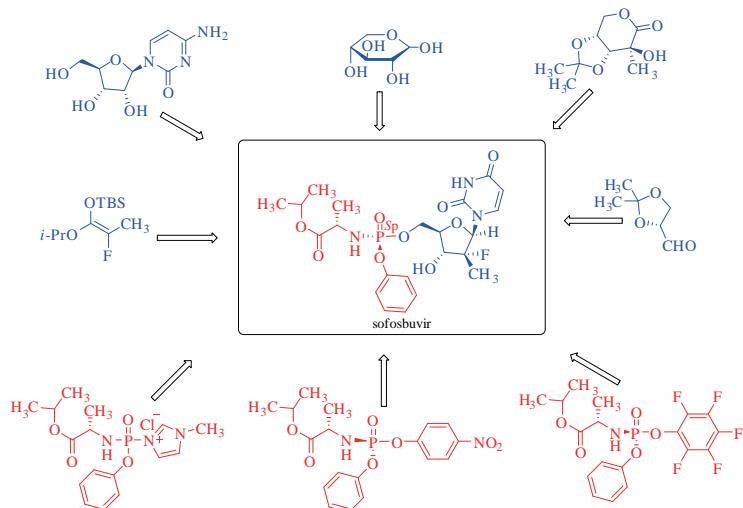
Vol.50 No.12

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

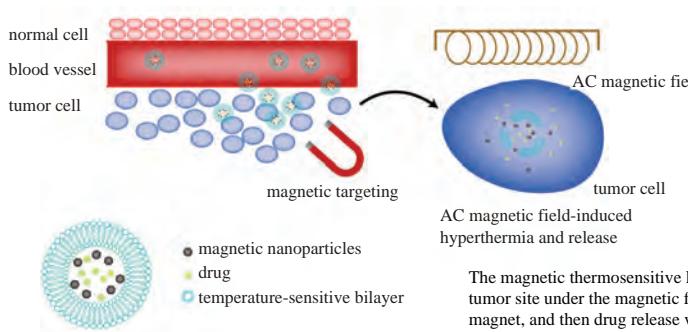
- 1383 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展········孙 飘, 丁 杨, 周建平*
 Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents········SUN P, DING Y, ZHOU J P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001



- 1393 索非布韦合成研究进展········韩美振, 秦晋晶, 谭志勇, 李振华*
 Progress in the Synthesis of Sofosbuvir········HAN M Z, QIN J J, TAN Z Y, LI Z H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.002



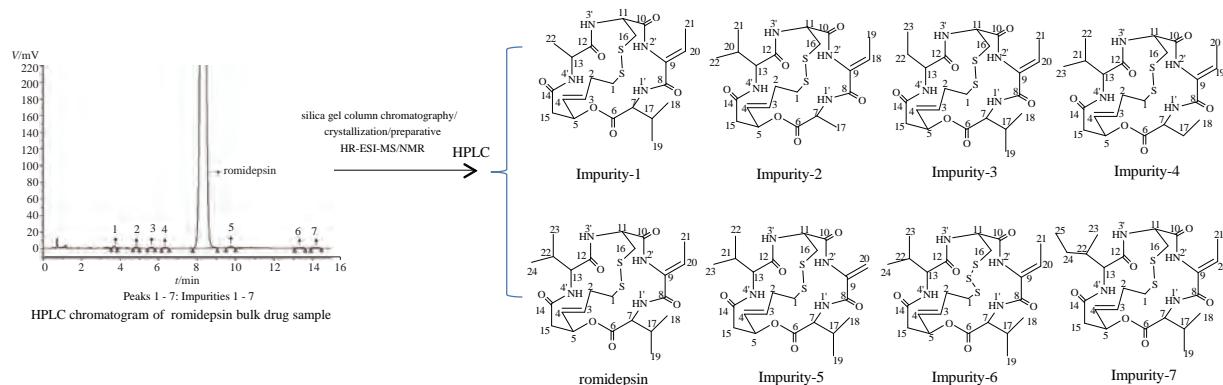
- 1405 磁靶向热敏脂质体在抗肿瘤靶向治疗中的新进展········马秋燕, 林华庆*, 张 静, 蒋 鸿, 鲁泊宏
 New Research Progress of Magnetic Thermosensitive Liposomes in Tumor Targeting Therapy········MA Q Y, LIN H Q*, ZHANG J, JIANG H, LU B H
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.003



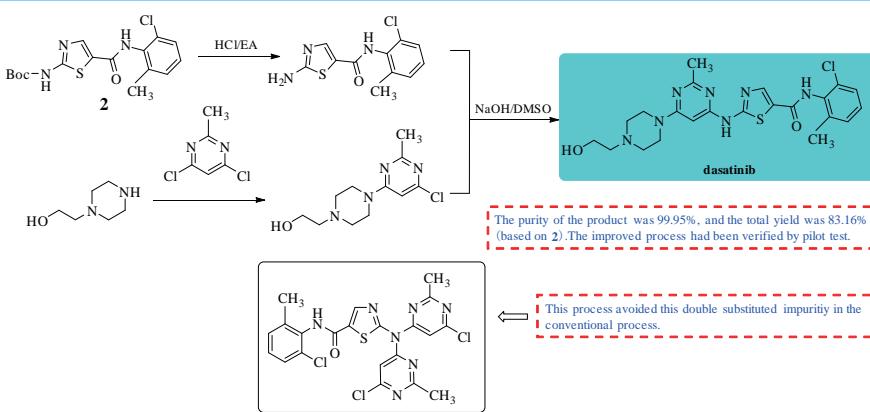
The magnetic thermosensitive liposomes can be targeted to the tumor site under the magnetic force generated by the horseshoe magnet, and then drug release will be triggered by hyperthermia upon local application of an AC magnetic field on the tumor tissue.

· 研究论文(Paper) ·

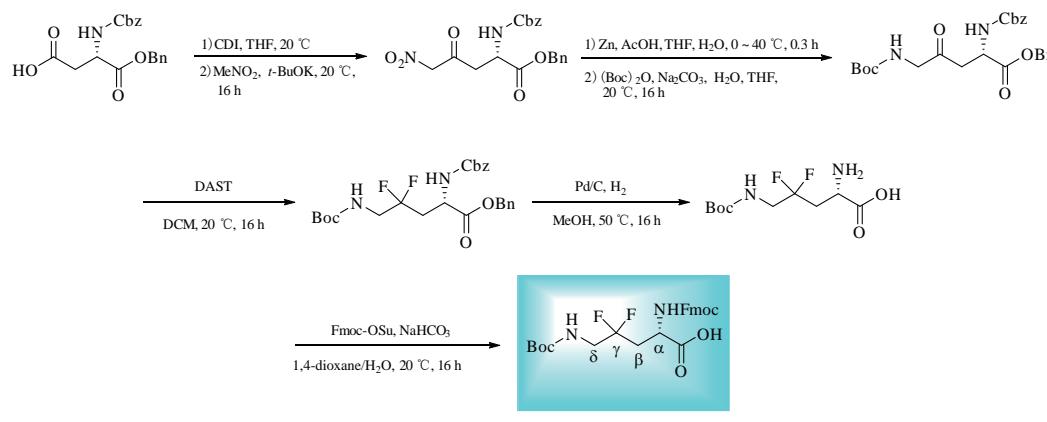
- 1413 罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定.....熊磊, 闵涛玲, 陈昌发, 胡海峰*
 Isolation and Identification of Potential Impurities of Romidepsin.....XIONG L, MIN T L, CHEN C F, HU H F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.004



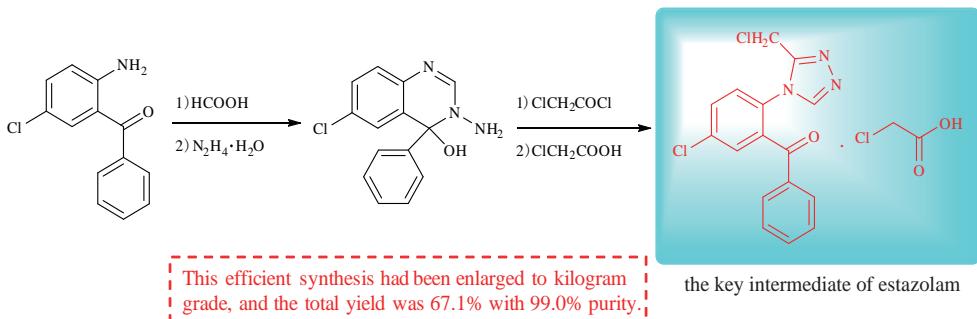
- 1423 达沙替尼的合成工艺优化.....王洪刚, 费凡, 张乃华, 潘高峰, 张贵民*
 Improved Synthetic Process of Dasatinib.....WANG H G, FEI F, ZHANG N H, PAN G F, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005



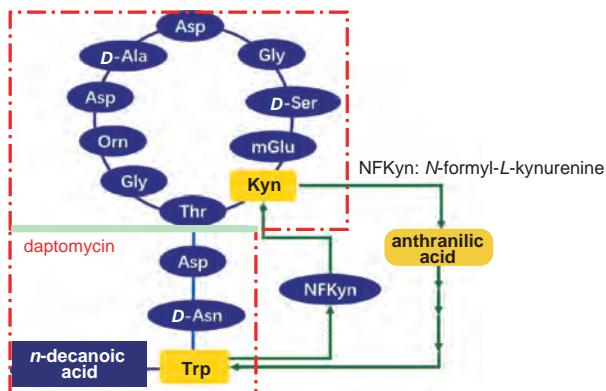
- 1427 (S)-2-[(芴甲氧羰基)氨基]-5-[(叔丁氧羰基)氨基]-4,4-二氟戊酸的合成.....王迪, 刘海侠, 傅磊*
 Synthesis of (S)-2-[(Fluorenylmethoxycarbonyl) amino]-5-[(tert-butoxycarbonyl) amino]-4,4-difluoropentanoic acid.....WANG D, LIU H X, FU L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.006



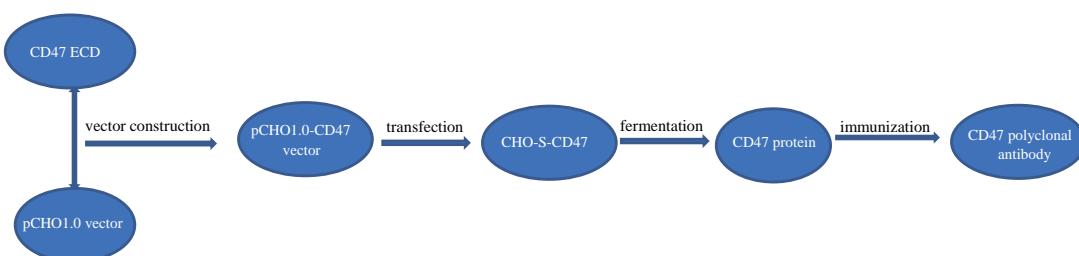
1431 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐的合成.....范 钢, 仲 慧, 高浩凌, 卢时湧, 钱秀萍*
 Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl)dibenzophenone Chloroacetate.....FAN G, ZHONG H, GAO H L, LU S Y, QIAN X P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007



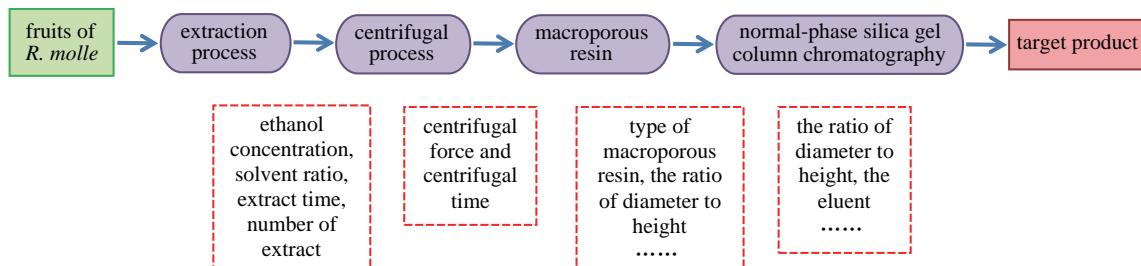
1434 邻氨基苯甲酸对达托霉素发酵的影响.....徐 鲁, 卢雪欢, 张建斌, 李继安, 林惠敏*
 Effect of Anthranilic Acid on Fermentation of Daptomycin.....XU L, LU X H, ZHANG J B, LI J A, LIN H M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.008



1439 CD47 胞外区蛋白的真核表达与多克隆抗体的制备.....朱中松, 赵丽丽, 王玲玲, 张贵民, 刘 忠*
 Eukaryotic Expression of CD47 Extracellular Domain Protein and Preparation of Polyclonal Antibody.....ZHU Z S, ZHAO L L, WANG L L, ZHANG G M, LIU Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.009

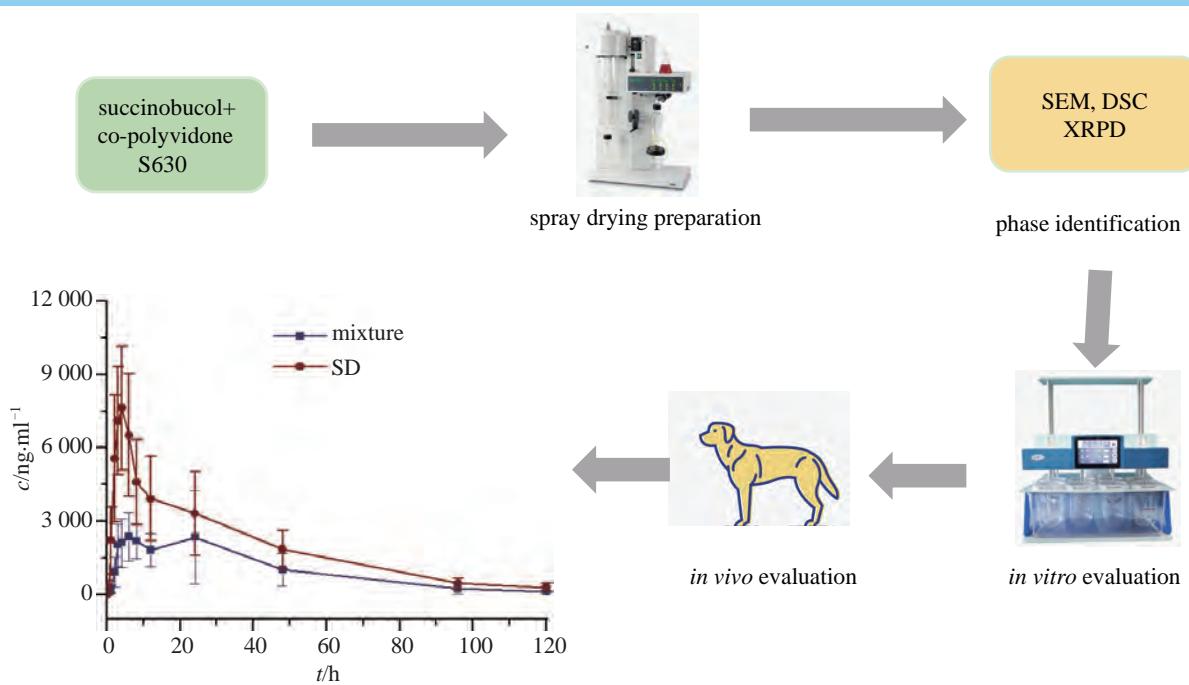


1444 大孔树脂-正相硅胶柱色谱法制备闹羊花二萜有效部位.....姚禹民, 房 鑫, 张继全, 阮克锋, 梁 爽*
 Preparation of Diterpenoid Fraction from Fruits of *Rhododendron molle* G. Don by Macroporous Resin Combined with Normal-phase Silica Gel Column Chromatography.....YAO Y M, FANG X, ZHANG J Q, RUAN K F, LIANG S*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.010

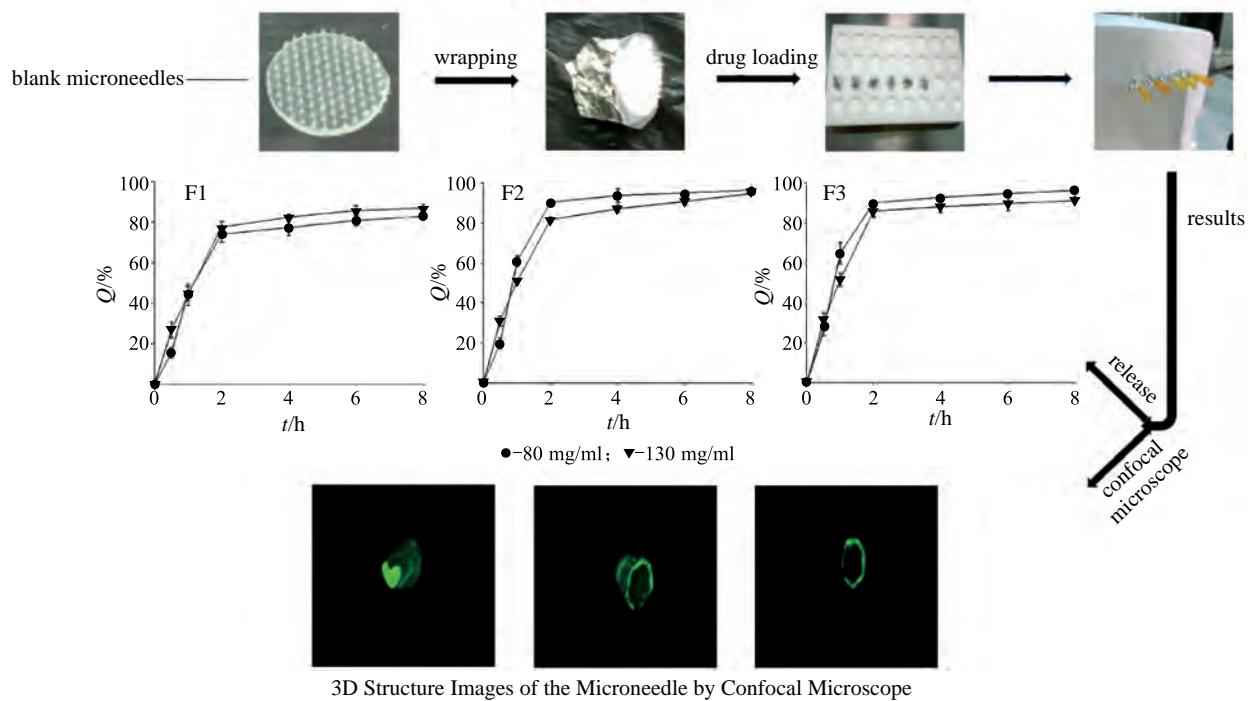


It is the first time to report the preparation process of diterpenoid fraction from fruits of *Rhododendron molle* G. Don which takes rhodojaponin III & IV as the indexes with purity no less than 50%.

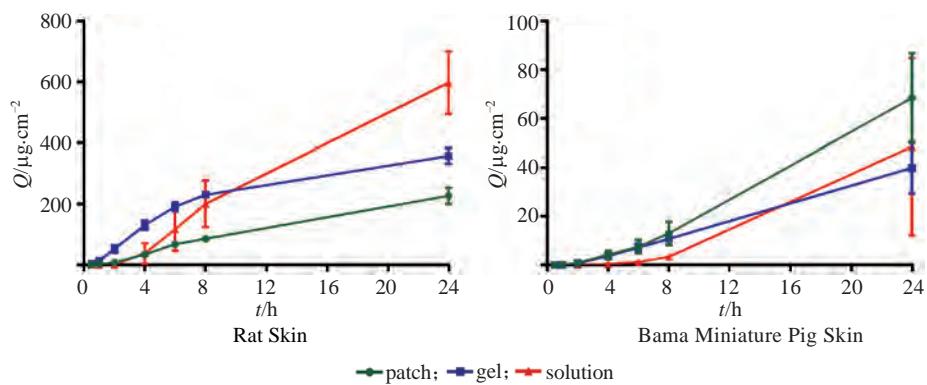
1450 琥珀布考固体分散体的制备及其Beagle犬体内药物动力学研究.....王 菁, 王 瑶, 张 磊, 张志文, 李又欣*
 Preparation of Succinobucol Solid Dispersion and Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs.....WANG J, WANG Y, ZHANG L, ZHANG Z W, LI Y X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.011

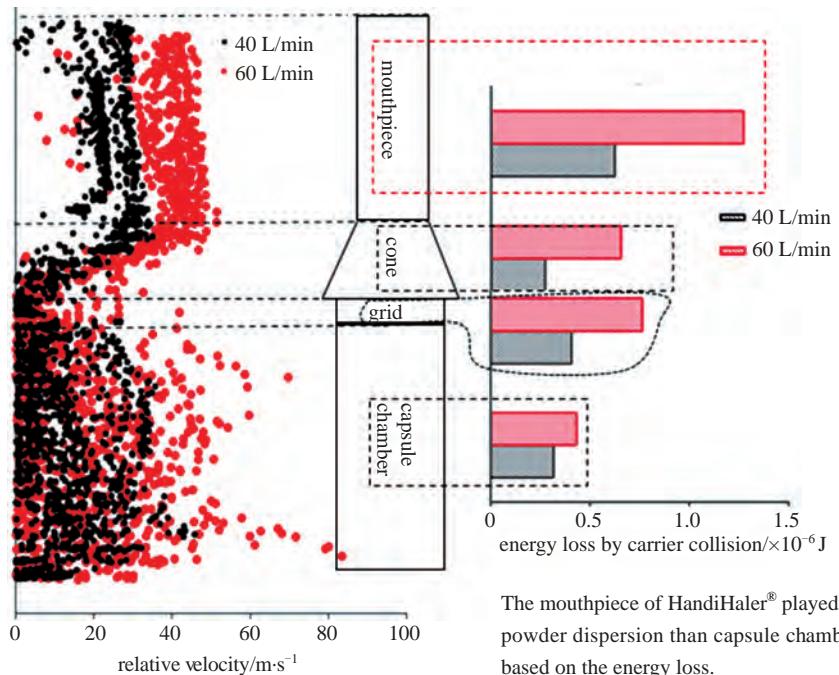


1457 蛋白药物相转化微针的浸泡吸附制备法.....董晓陶, 吴飞, 尹芹, 金拓*
 Phase-transition Microneedle Patches Loaded with Protein Drugs via Impregnation.....DONG X T, WU F, YIN Q, JIN T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.012

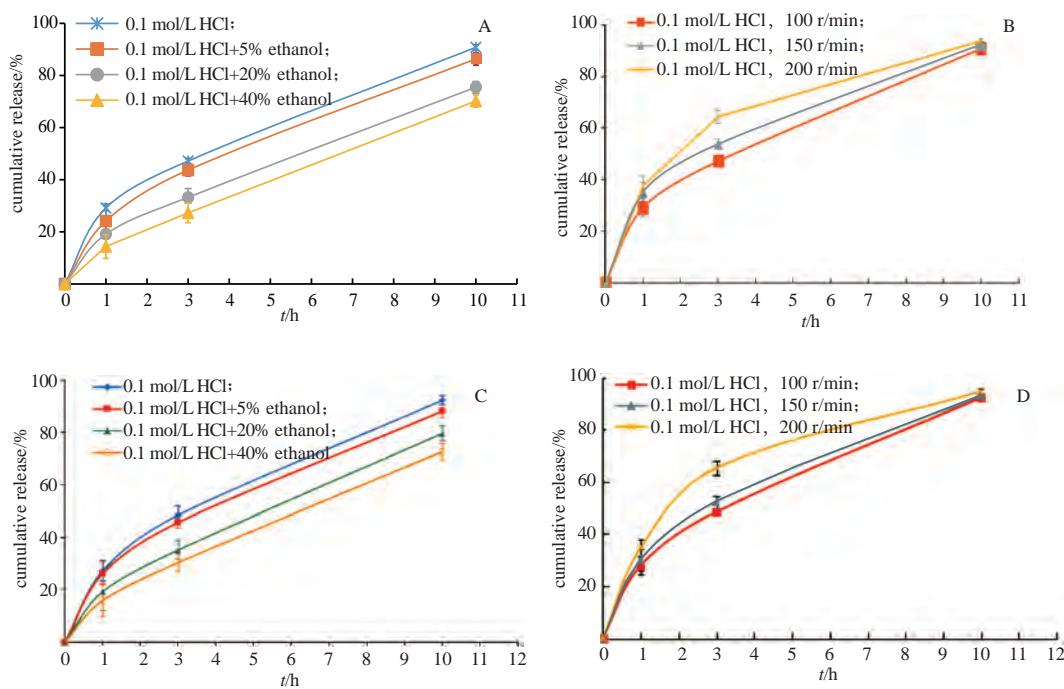


1463 地佐辛外用制剂的体外透皮特性比较.....杨雅丽, 童想柳, 林国钡, 罗华菲*
 Comparison of *in vitro* Transdermal Properties of Dezocine External Preparations.....YANG Y L, TONG X T, LIN G B, LUO H F*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.013



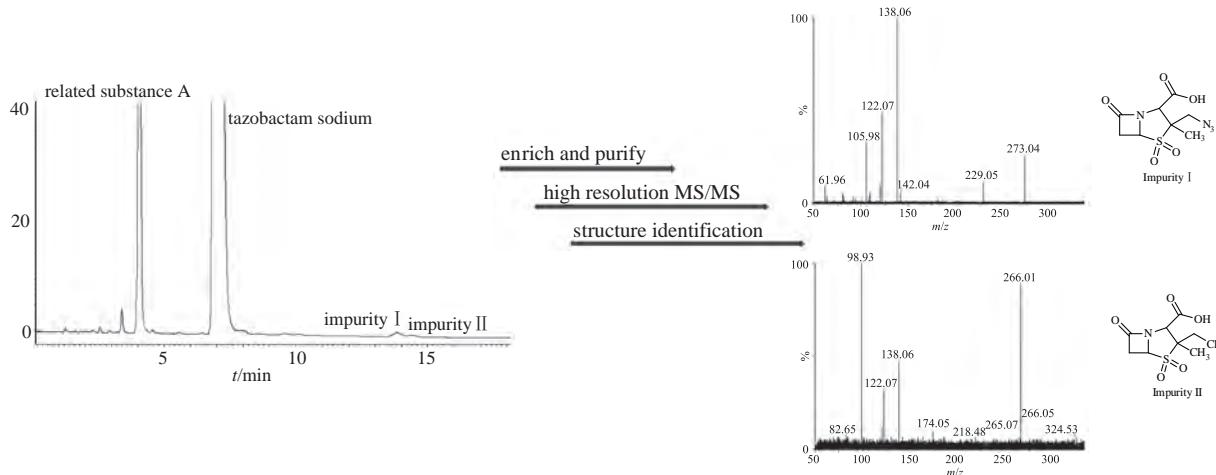


The mouthpiece of HandiHaler® played more impacts on powder dispersion than capsule chamber, cone and grid based on the energy loss.

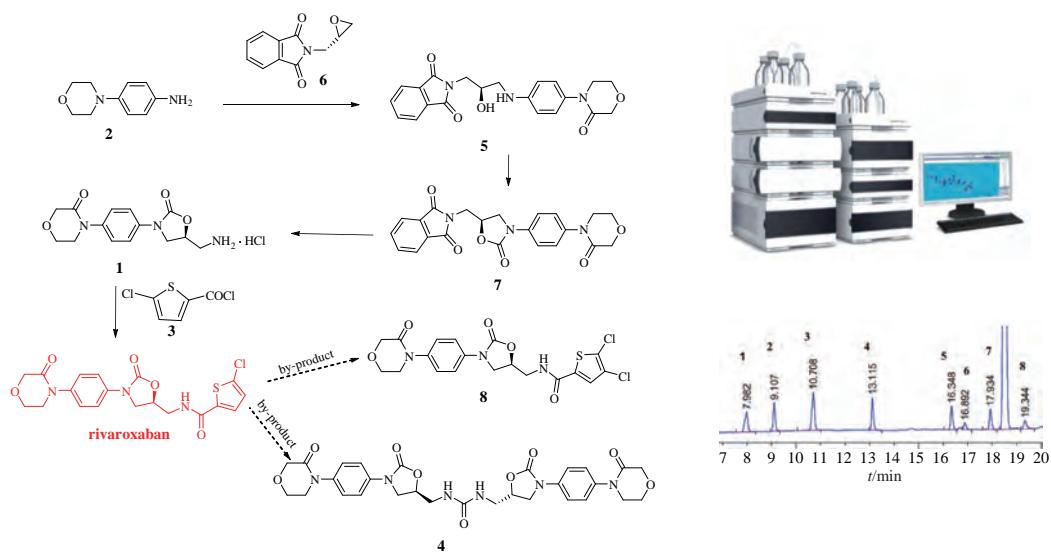


Release Profiles of Metformin Hydrochloride from the Commercial Tablets (A, B) and the Self-made Tablets (C, D)

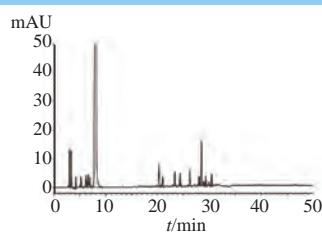
1482 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究.....陆 静, 蔡鹏俊, 李 悅*, 刘秀兰
 Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk DrugLU J, CAI P J, LI Y*, LIU X L
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016



1487 利伐沙班有关物质的HPLC 测定.....尹秀娥, 胡小燕, 侯德粉, 张嘉月, 董 乔
 Determination of the Related Substances in Rivaroxaban by HPLC.....YIN X E, HU X Y, HOU D F, ZHANG J Y, DONG Q
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.017

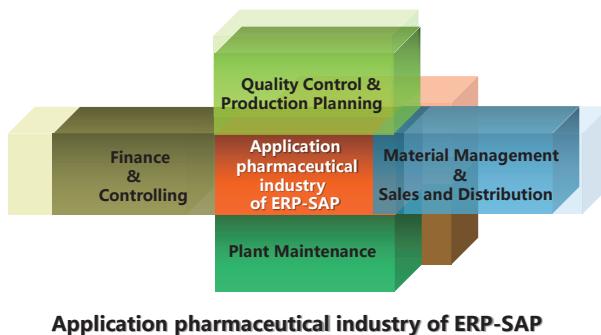


1492 阿莫西林胶囊有关物质的HPLC 法测定.....王 玮, 邓淑渊, 李翠芬, 邢 盛, 王健松
 Determination of Related Substances of Amoxicillin Capsules by HPLC.....WANG W, DENG S Y, LI C F, XING S S, WANG J S
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.018



A new HPLC method was established for simultaneous determination of amoxicillin and its 14 related substances.

- 1498 ERP+CSV在制药企业中的实施应用.....陆振宇,徐秀卉,徐蓉,沈忱*,章欢明
Implementation and Application of ERP&CSV in Pharmaceutical Manufacturers.....
.....LU Z Y, XU X H, XU R, SHEN C*, ZHANG H M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.019



· 药学管理与信息(Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1509 我国医药产业供给侧结构性改革的对策分析.....丁一磊
Countermeasure Analysis of Supply-side Structural Reform of Chinese Pharmaceutical Industry.....
.....DING Y L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.020

- 1514 典型发达国家药品上市价值评估的分析及应用.....颜建周,雷璐倩,邵蓉*
Analysis and Application of Drug Market Value Assessment in Typical Developed Countries.....
.....YAN J Z, LEI L Q, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.021

- 1519 分析国家药品集中采购和使用试点政策对我国仿制药企业的影响.....王成
Analysis of the Impact of National Pilot Policies on Centralized Drug Procurement and Use on Generic Pharmaceutical Enterprises in China.....WANG C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.022

- 1524 CAR-T疗法的研发现状与展望.....杜璇
Development Status and Prospects of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy...DU X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.023

- 1530 2019 年前三季度我国医药工业经济运行情况分析.....郭文,钟一鸣,周斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to September 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.024

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》2018 年度索引(1537)

广告索引(1426)

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢(1404)

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12期 12月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.12 December 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, 刘玲玲	Executive Editor	WANG Ying, LIU Lingling
出 版 单 位	《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	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	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*170*zh*P*20.00* *24*2019-12

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》第十六届编辑委员会

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)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

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)

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 霽(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 Gui liang)

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)

陈笑艳(CHEN Xiaoyan)

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 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)

*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), 许文倩(XU Wenqian)

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

达沙替尼的合成工艺优化

王洪刚, 费凡, 张乃华, 潘高峰, 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: 对达沙替尼(**1**)的合成工艺进行了改进。将N-羟乙基哌嗪(**3**)和2-甲基-4,6-二氯嘧啶(**4**)反应得到2-[4-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙醇(**6**), 再与[5-(2-氯-6-甲基苯基氨基甲酰基)噻唑-2-基]氨甲酸叔丁酯(**2**)脱Boc保护基得到的中间体2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-噻唑甲酰胺(**5**)反应得到**1**, 避免了传统工艺中产生的双取代杂质。其中采用含氯化氢的乙酸乙酯溶液代替三氟乙酸用于**2**脱Boc保护基, 更加经济环保。**5**和**6**的缩合反应中, 采用氢氧化钠/DMSO反应体系替代氯化钠, 成本更低, 条件更加温和。改进后的工艺已经过中试验证。

关键词: 达沙替尼; 抗肿瘤药物; 合成; 工艺优化

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)12-1423-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005

Improved Synthetic Process of Dasatinib

WANG Honggang, FEI Fan, ZHANG Naihua, PAN Gaofeng, ZHANG Guimin*

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

ABSTRACT: The synthetic process of dasatinib (**1**) was improved. *N*-Hydroxyethylpiperazine (**3**) reacted with 2-methyl-4,6-dichloropyrimidine (**4**) to obtain 2-[4-(6-chloro-2-methylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl]ethanol (**6**), and then **6** reacted with 2-amino-*N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-5-thiazolecarboxamide (**5**) obtained from [5-(2-chloro-6-methylphenylcarbamoyl)thiazole-2-yl]-*tert*-butyl carbamate (**2**) by de-Boc reaction to obtain **1**. This route avoided the double substituted impurity in the conventional process. In this reported route, ethyl acetate solution containing hydrogen chloride instead of trifluoroacetic acid for de-Boc reaction of **2** was more economical and environmental-friendly; NaOH/DMSO reaction system instead of sodium hydride was used for the condensation reaction of **5** and **6**, which had the lower cost and milder conditions. The improved process had been verified by pilot test.

Key Words: dasatinib; antineoplastic agent; synthesis; process improvement

达沙替尼(dasatinib, **1**), 化学名为N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基]氨基]噻唑-5-甲酰胺, 商品名Sprycel®, 是1种新型的多靶点激酶抑制剂, 现已

在多国上市, 临床用于治疗慢性骨髓性白血病以及费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病^[1]。**1**能抑制绝大部分对伊马替尼产生耐药性的慢性骨髓性白血病细胞的激酶突变, 应用前景十分广阔^[2-3]。**1**主要作用于酶的活性位点, 能够同时起到抑制SRC家族激酶(包含Fgr、Fyn、Lck、Yes、Lyn、Hck和Lyc)和阻断BCR-ABL活性位点的作用, 因此能有效治疗对伊马替尼产生耐药性的肿瘤^[4-5]。

1的合成方法已有文献综述^[6-7]。其中, Das课题组报道的路线步骤短、条件温和, 适合放大生产^[8]。张少宁等继续对该路线进行了改进^[9], 采用

收稿日期: 2019-01-14

作者简介: 王洪刚(1976—), 男, 工程师, 主要从事抗肿瘤药物的研究。

Tel: 0539-5030630, 13869947835

E-mail: whg0807@126.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

2-氨基-5-噻唑甲酸乙酯为原料,与Boc酸酐反应得到2-(N-叔丁氧羰基)-5-噻唑甲酸乙酯,再经过水解、氯代后,与2-氯-6-甲基苯胺反应得到[5-(2-氯-6-甲基苯基氨甲酰基)噻唑-2-基]氨甲酸叔丁酯(**2**)。**2**脱Boc后,与2-甲基-4,6-二氯嘧啶(**4**)反应,得到N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-氯-2-甲基-4-嘧啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺。该步中脱Boc使用三氟乙酸,价格较贵且带来较大的污染,缩合步骤使用氢化钠作为碱,物料不易储存,有一定的安全隐患,反应条件对水分含量也要求苛刻。同时,该步在放大的过程中容易引入1个双取代的杂质,即N,N-二(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-氯-2-甲基-4-嘧啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺,含量约为1%,较难除去,往往需要增加1~2次精制,造成收率严重降低。最后,N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-氯-2-甲基-4-嘧啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺与N-羟乙基哌嗪(**3**)反应得到**1**,总收率为46.0%。

本研究对该工艺进行了优化,其合成路线见图1。以**2**为原料,采用含氯化氢的乙酸乙酯溶液代替较昂贵的三氟乙酸脱Boc保护基得2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-噻唑甲酰胺(**5**),其后处理操作更简便,成本大大降低,适合工业化生产。在以往的工艺中,**5**与**4**在强碱的作用下发生亲核取代反应生成单取代的N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-氯-2-甲基-4-嘧啶基]氨基]-5-噻唑甲酰胺。当两分子的**4**与**5**反应时,则产生上述双取代杂质。针对该问题,本试验先将**3**与**4**反应得到2-[4-(6-

氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]乙醇(**6**),再与**5**反应得到**1**。由于**6**分子位阻较大,难以与**5**发生双取代反应,在实际生产中可有效避免上述双取代杂质的产生。采用氢氧化钠/DMSO体系代替氢化钠,反应能够在较温和的条件下进行,总收率为83.16%(以**2**计)。

实验部分

2-氨基-N-(2-氯-6-甲基苯基)-5-噻唑甲酰胺(**5**)

将氯化氢浓度为4 mol/L的乙酸乙酯溶液(50 kg)加至搪玻璃反应釜中,室温搅拌下加入**2**(湖北鸿鑫瑞宇精细化工有限公司,99.5%,20.2 kg,55.0 mol),控温20~25 °C反应2 h后,减压蒸除溶剂得浅黄色固体。控温0~5 °C,向固体中滴加1 mol/L的氢氧化钠溶液,固体缓慢溶解。待调至约pH 10后,开始析出大量白色沉淀。继续搅拌1 h,离心甩料,滤饼用纯化水(10 L×3)洗涤,于45~50 °C减压干燥得白色固体**5**(14 kg,95%)。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 10.81(s, 1H, NH), 8.10(s, 1H, thiazole-H), 7.40~7.44[d, J=1.6 Hz, 1H, ClCCH(Ar)], 7.22~7.26[m, 1H, CHCHCH(Ar)], 7.14~7.18[m, 1H, CHCHC(Ar)], 6.86(s, 2H, NH₂), 2.33[s, 3H, CHCCH₃(Ar)]; ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 168.92, 161.61, 138.38(138.07, d, J=3.1 Hz), 135.72, 130.41, 128.81, 127.13, 126.29, 124.55, 121.99, 16.84。ESI-MS(*m/z*): 268.0[M+H]⁺。mp 207~208 °C(文献^[9]: 205~206 °C);元素分析(C₁₁H₁₀ClN₃OS)实测值(计算值, %): C

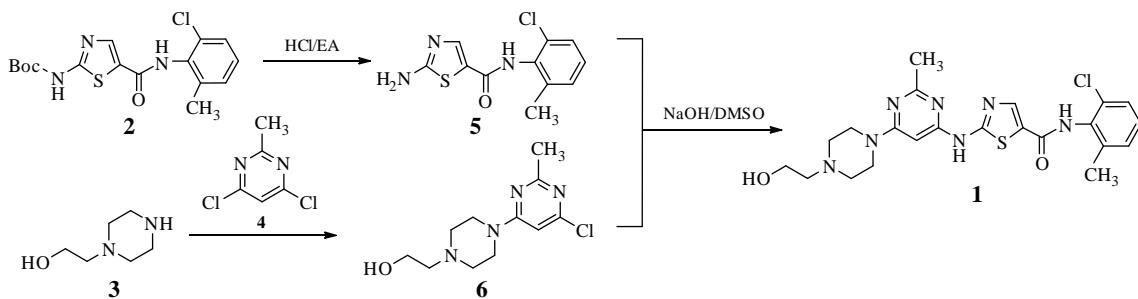


图1 **1** 的合成路线
Fig.1 Synthetic Route of **1**

49.44(49.35), H 3.62(3.76), N 15.78(15.69)。

2-[4-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基]-乙醇(**6**)

将二氯甲烷(60 kg)加至不锈钢反应釜中, 搅拌下依次加入**3**(山东嘉叶生物科技有限公司, 99%, 9.9 kg, 76.0 mol)和三乙胺(9.2 kg, 91.2 mol)。开启热水将釜内温度升至35~40 °C, 待物料全部溶解后, 缓慢滴加**4**(山东西亚化学工业有限公司, 99.5%, 12.3 kg, 76.0 mol)的二氯甲烷(20 kg)溶液。滴毕, 保温反应4~5 h。减压蒸除溶剂得黄色固体。向反应釜中加入乙酸乙酯(96 kg), 开启热水加热回流至溶解。关闭加热装置, 搅拌下缓慢加入无水乙醇(150 kg), 有白色固体逐渐析出。将反应体系降至5~10 °C, 继续搅拌析晶6~8 h。离心甩料, 滤饼用乙醇(15 L×3)淋洗, 所得滤饼于40~50 °C减压干燥得白色固体**6**(16.0 kg, 82%)。mp 237~238 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 6.48[s, 1H, CCHCCl(Ar)], 4.54(s, 1H, OH), 3.64~3.66(m, 4H, CH₂CH₂N×2), 3.42~3.46(m, 4H, CH₂CH₂N×2), 3.36~3.40(m, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.54(t, J=8 Hz, 2H, HOCH₂CH₂N), 2.44(s, 3H, CH₃); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ: 170.62, 166.51, 163.58, 100.17, 59.22, 58.99, 51.31×2, 48.53×2, 26.29; ESI-MS(*m/z*): 257.1[M+H]⁺; 元素分析(C₁₁H₁₇ClN₄O)实测值(计算值, %): C 51.34(51.46), H 6.54(6.67), N 21.99(21.82)。

达沙替尼(**1**)

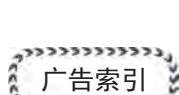
将DMSO(60 kg)加至不锈钢反应釜中, 室温搅拌下依次加入**5**(14 kg, 52 mol)、**6**(16 kg, 62.4 mol)和氢氧化钠固体(2.5 kg, 62.4 mol), 开启蒸汽将釜内温度升至70~80 °C, 保温反应3~4 h。停止搅拌, 过滤, 滤液转至不锈钢反应釜中, 搅拌下加入异丙醇(250 kg), 有类白色固体析出。控温15~20 °C继续搅拌析晶10~12 h。离心甩料, 滤饼用丙酮(15 L×3)淋洗, 用混合溶剂乙醇:水(4:1)重结晶后离心甩料, 滤饼于40~50 °C减压干燥得类白色固体**1**(22.4 kg, 88%), 纯度99.95%[HPLC归一化法: 色谱柱Agilent Zorbax SB-C₁₈柱(4.6 mm×

150 mm, 3.5 μm); 流动相A: 0.05 mol/L乙酸铵溶液: 乙腈: 甲醇(80:10:10), B: 0.05 mol/L乙酸铵溶液: 乙腈: 甲醇(20:75:5), 梯度洗脱(0~30 min: A 100%~63%, 30~38 min: A 63%~40%, 38~50 min: A 40%~0); 检测波长320 nm; 柱温40 °C; 流速1.0 ml/min]。mp 280~281 °C(文献^[9]: 278~279 °C); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.52(s, 1H, CONH), 9.92(s, 1H, pyrimidine-NH-thiazole), 8.24(s, 1H, CH, thiazole), 7.43~7.70[d, J=6.8 Hz, 1H, ClCCH(Ar)], 7.27~7.31[m, 2H, ClCHCHCHCCH₃(Ar)], 6.08(s, 1H, CH, pyrimidine-H), 4.50(s, 1H, OH), 3.54~3.58(m, 6H, CH₂CH₂N, HOCH₂CH₂), 2.45~2.51[m, 6H, CH₂N(CH₂)₂], 2.26[s, 3H, CH₃(pyrimidine)], 2.11[s, 3H, CH₃(Benz-Cl)]; ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ: 167.62, 160.51, 158.58, 153.17, 139.22, 138.41, 136.01, 128.53, 126.29, 124.55, 121.99, 116.84, 79.62, 59.53, 59.02, 51.36×2, 47.92×2, 24.35, 14.27。ESI-MS(*m/z*): 488.2[M+H]⁺。元素分析(C₂₂H₂₆ClN₇O₂S)实测值(计算值, %): C 54.24(54.15), H 5.24(5.37), N 20.15(20.09)。

参考文献:

- [1] LOMBARDO L J, LEE F Y, CHEN P, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays [J]. *J Med Chem*, 2004, **47**(27): 6658-6661.
- [2] DEADMAN B J, HOPKIN M D, LEY S V, et al. The synthesis of Bcr-Abl inhibiting anticancer pharmaceutical agents imatinib, nilotinib and dasatinib [J]. *Org Biomol Chem*, 2013, **11**(11): 1766-1800.
- [3] CHEN Z, LEE F Y, BHALLA K N, et al. Potent inhibition of platelet-derived growth factor-induced responses in vascular smooth muscle cells by BMS-354825 (Dasatinib) [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **69**(5): 1527-1533.
- [4] TOKARSKI J S, NEWITT J A, CHANG C Y, et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against

- imatinib-resistant ABL mutants [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(11): 5790-5797.
- [5] CHEN P, NORRIS D, DAS J, et al. Discovery of novel 2-(aminoheteroaryl)-thiazole-5-carboxamides as potent and orally active Src-family kinase p56^{Lck} inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, **14**(24): 6061-6066.
- [6] SURESH G, NADH R V, SRINIVASU N, et al. A convenient new and efficient commercial synthetic route for dasatinib [J]. *Synth Commun*, 2017, **47**(17): 1610-1621.
- [7] 刘晓宇, 陈旭冰, 陈光勇. 达沙替尼合成图解[J]. 化工时刊, 2011, **25**(6): 38-40.
- [8] DAS J, CHEN P, NORRIS D, et al. 2-Aminothiazole as a novel kinase inhibitor template. Structure-activity relationship studies toward the discovery of *N*-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (dasatinib, BMS-354825) as a potent pan-Src kinase inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2006, **49**(23): 6819-6832.
- [9] 张少宁, 魏红涛, 吉民. 达沙替尼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(3): 161-163.



封二: 路博润管理(上海)有限公司
封三: 浙江海洲制药有限公司
封底: 罗迪格(北京)机械设备有限公司
中彩插 1: 3M 中国有限公司

中彩插 2: 鲁南厚普制药有限公司
中彩插 3: 苏伊士水务技术(上海)有限公司
中彩插 4: 天津市天大天发科技有限公司