

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255  
CN 31-1243/R  
ZYGZEA

# 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



# 12

2019年12月

第50卷

Vol.50 No.12

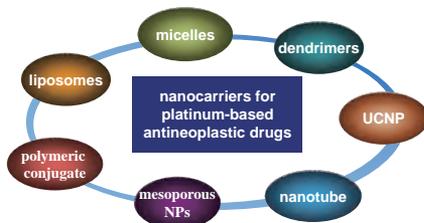


主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会

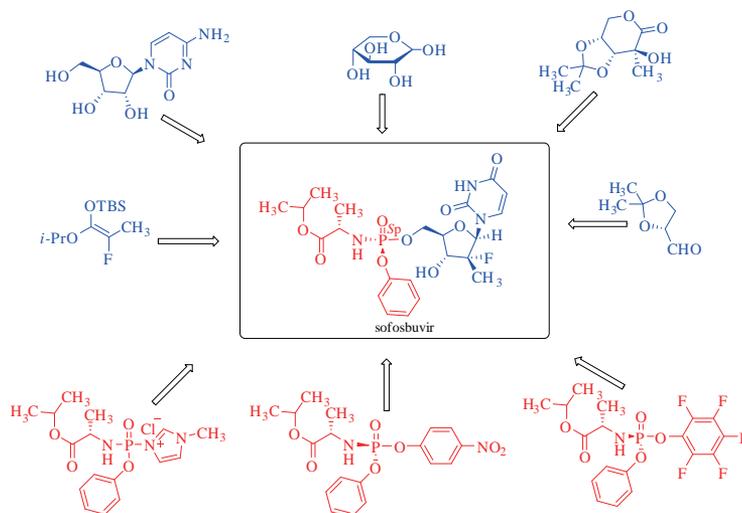
中国医药工业杂志 二〇一九年 第五十卷 第十二期 第1383-1552页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

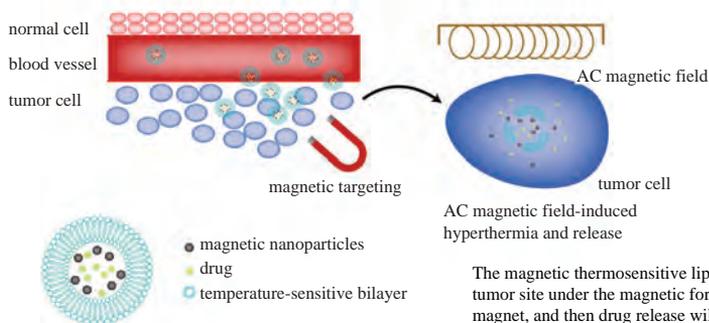
- 1383** 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展.....孙 飘, 丁 杨, 周建平\*  
Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents.....  
.....SUN P, DING Y, ZHOU J P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001



- 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

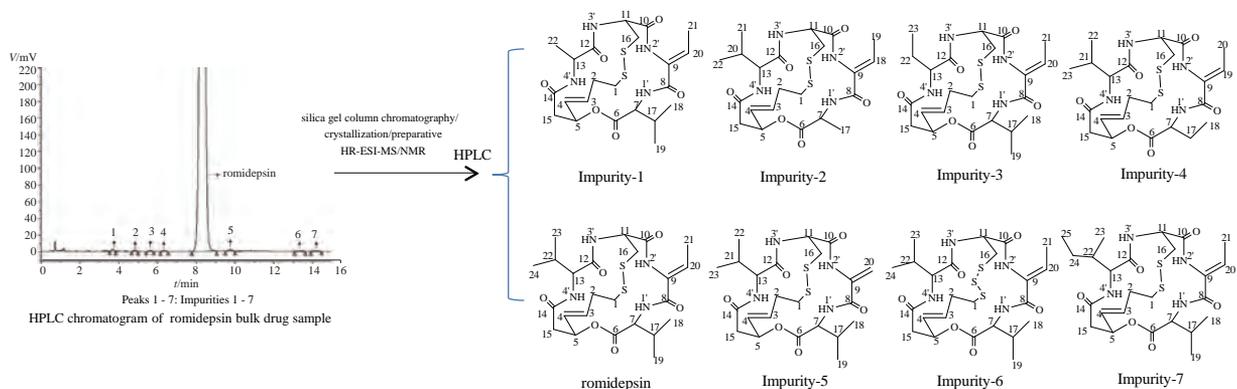


The magnetic thermosensitive liposomes can be targeted to the tumor site under the magnetic force generated by the horseshoe magnet, and then drug release will be triggered by hyperthermia upon local application of an AC magnetic field on the tumor tissue.

**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\*

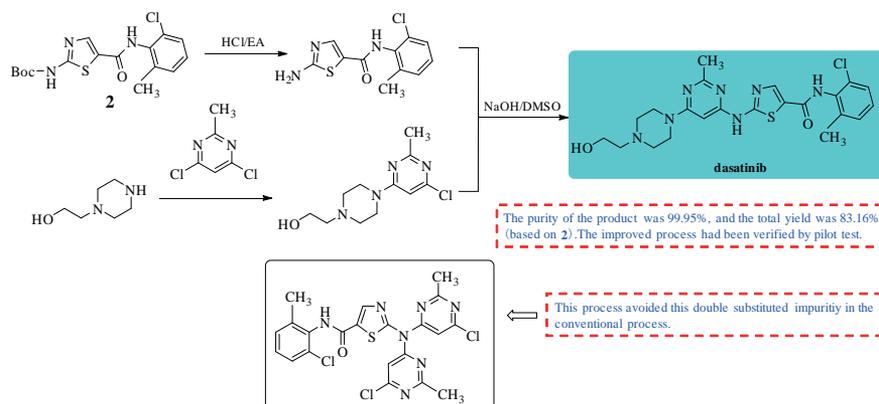
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.004



**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\*

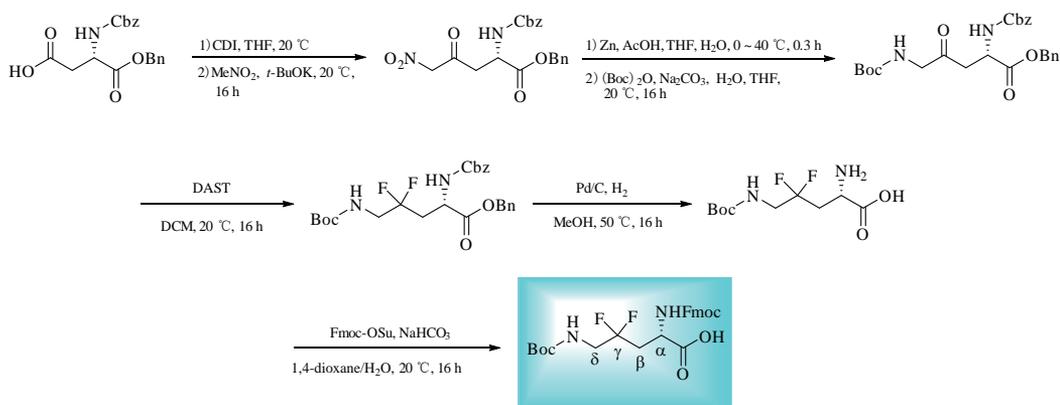
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005



**1427** (S)-2-[(苄氧羰基)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.....

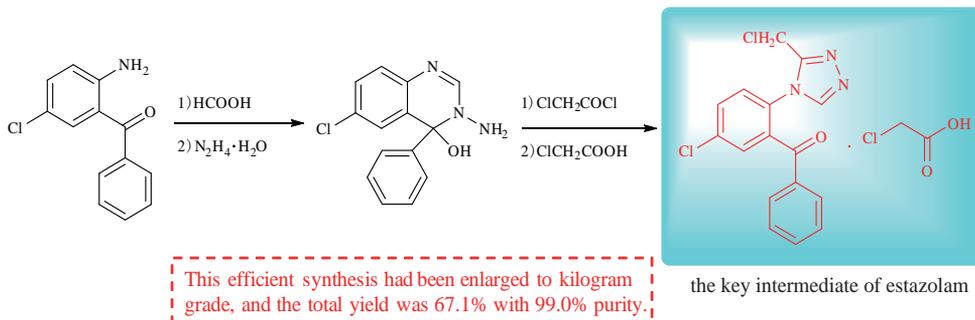
.....WANG D, LIU H X, FU L\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.006

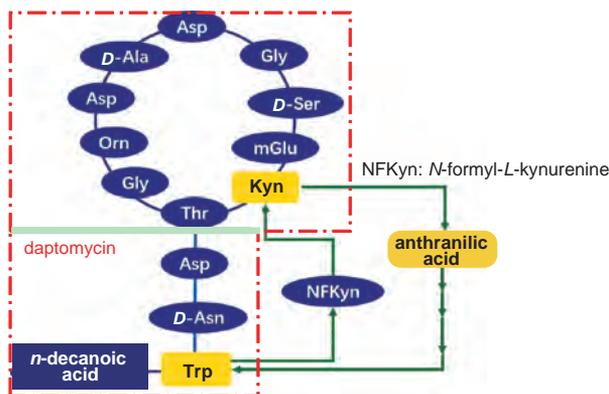


The synthesis of the target compound was reported for the first time. The synthetic route is very simple and efficient without any toxic reagents.

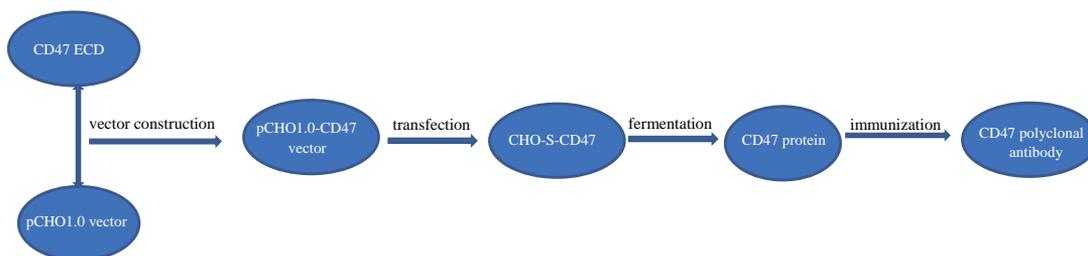
**1431** 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐的合成.....范钢, 仲慧, 高浩凌, 卢时湧, 钱秀萍\*  
 Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone Chloroacetate.....  
 .....FAN G, ZHONG H, GAO H L, LU S Y, QIAN X P\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007



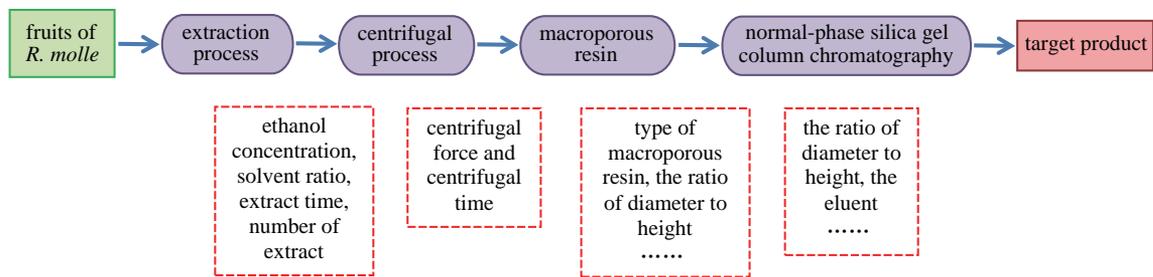
**1434** 邻氨基苯甲酸对达托霉素发酵的影响.....徐鲁, 卢雪欢, 张建斌, 李继安, 林惠敏\*  
 Effect of Anthranilic Acid on Fermentation of Daptomycin.....  
 .....XU L, LU X H, ZHANG J B, LI J A, LIN H M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.008



**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

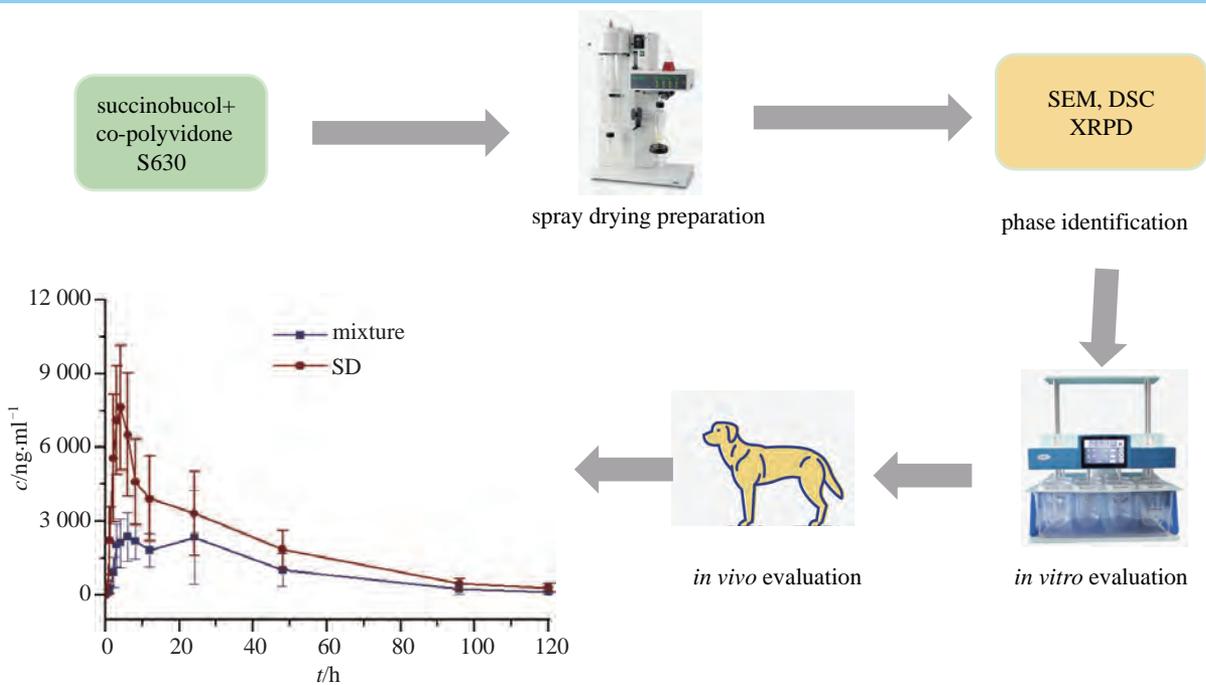


**1444** 大孔树脂-正相硅胶柱色谱法制备闹羊花二萜有效部位.....姚禹民, 房鑫, 张继全, 阮克锋, 梁爽\*  
 Preparation of Diterpenoid Fraction from Fruits of *Rhododendron molle* G. Don by Macroporous Resin Combined with Normal-phase Silica Gel Column Chromatography.....YAO Y M, FANG X, ZHANG J Q, RUAN K F, LIANG S\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.010

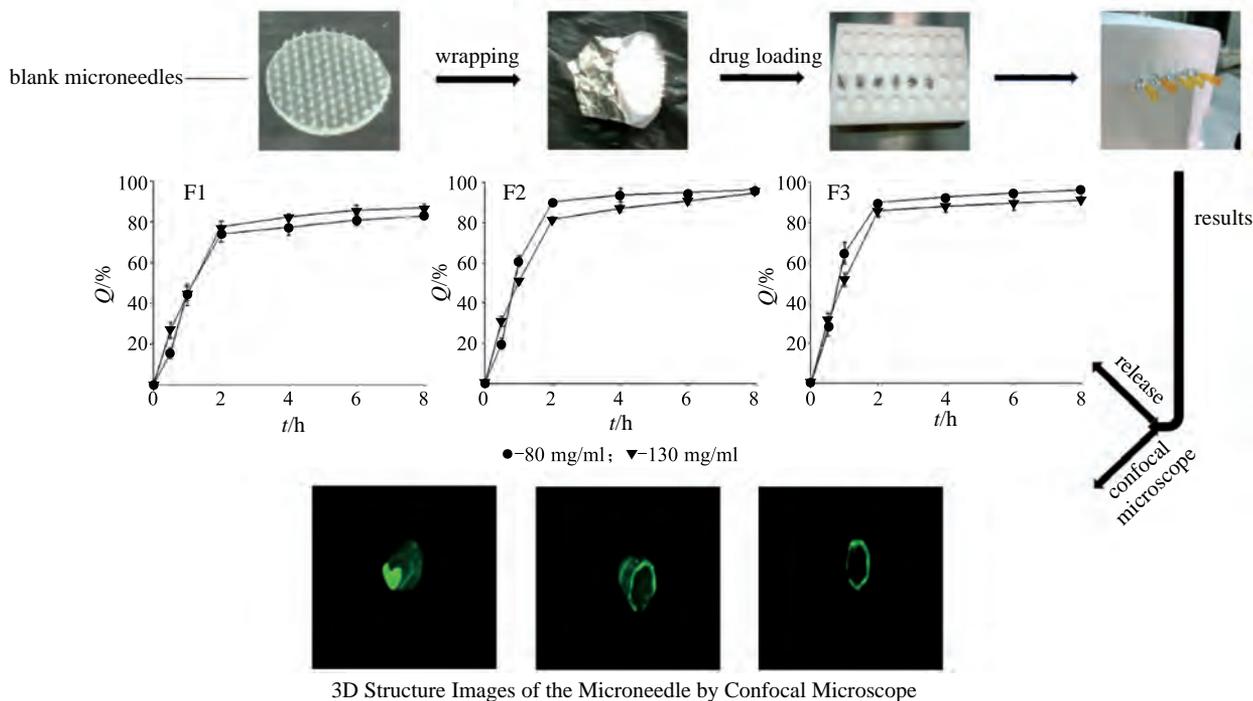


It is the first time to report the preparation process of diterpenoid fraction from fruits of *Rhododendron molle* G. Don which takes rhodojaponin III & IV as the indexes with purity no less than 50%.

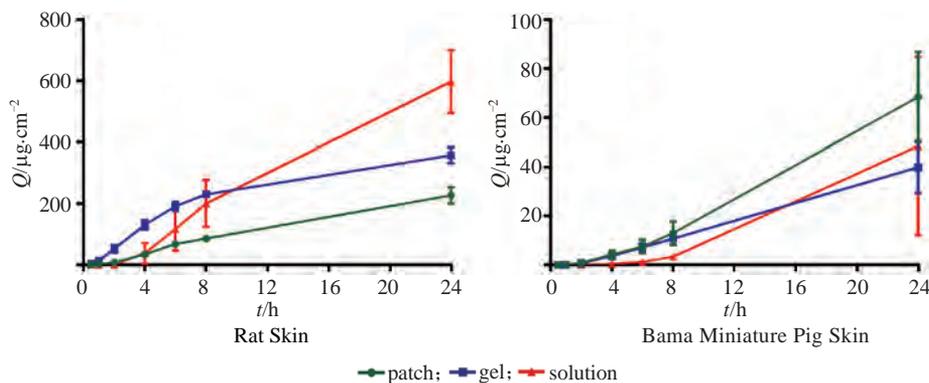
**1450** 琥珀布考固体分散体的制备及其Beagle犬体内药物动力学研究.....王菁, 王瑶, 张磊, 张志文, 李又欣\*  
 Preparation of Succinobucol Solid Dispersion and Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs.....WANG J, WANG Y, ZHANG L, ZHANG Z W, LI Y X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.011

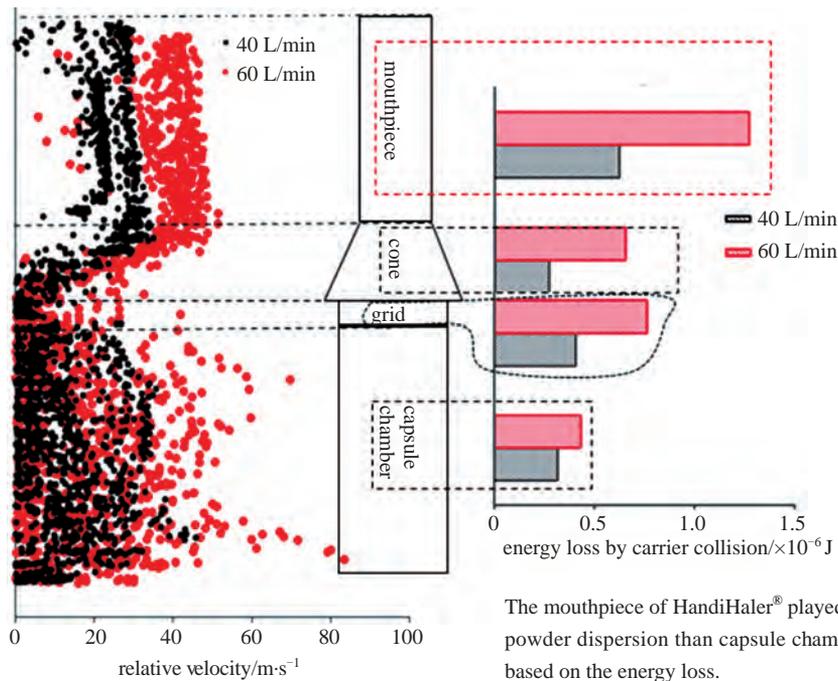


**1457** 蛋白药物相转化微针的浸泡吸附制备法.....董晓陶, 吴飞, 尹芹, 金拓\*  
 Phase-transition Microneedle Patches Loaded with Protein Drugs via Impregnation.....  
 .....DONG X T, WU F, YIN Q, JIN T\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.012

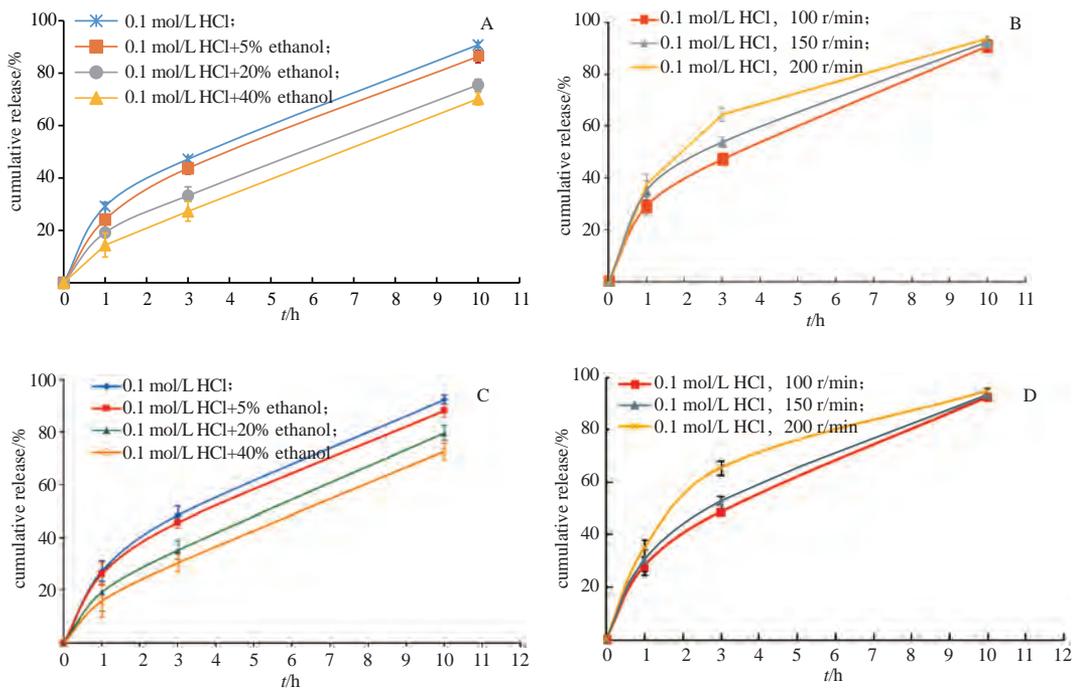


**1463** 地佐辛外用制剂的体外透皮特性比较.....杨雅丽, 童想柳, 林国钊, 罗华菲\*  
 Comparison of *in vitro* Transdermal Properties of Dezocine External Preparations.....  
 .....YANG Y L, TONG X T, LIN G B, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.013



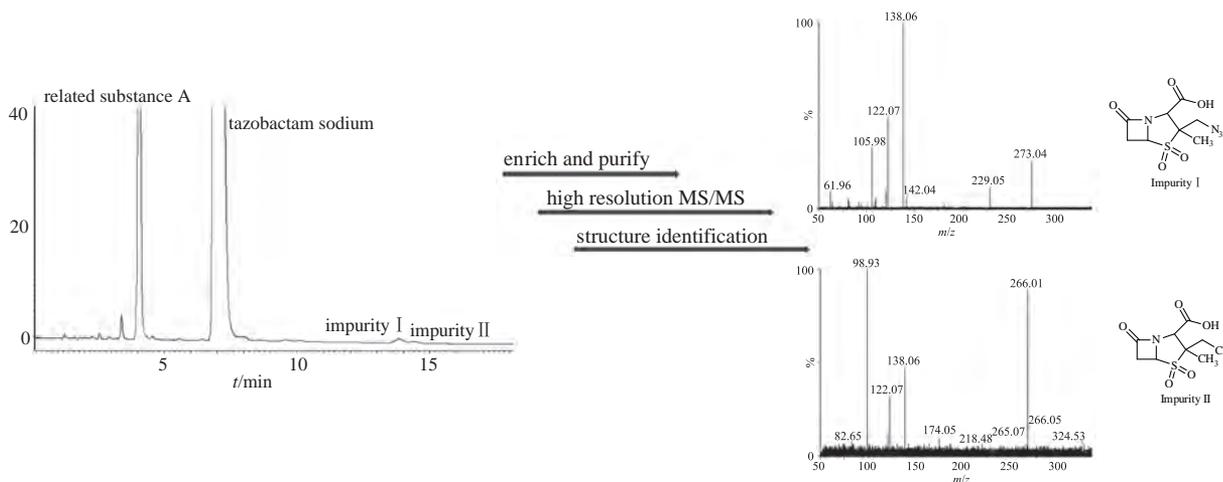


The mouthpiece of HandiHaler® played more impacts on powder dispersion than capsule chamber, cone and grid based on the energy loss.

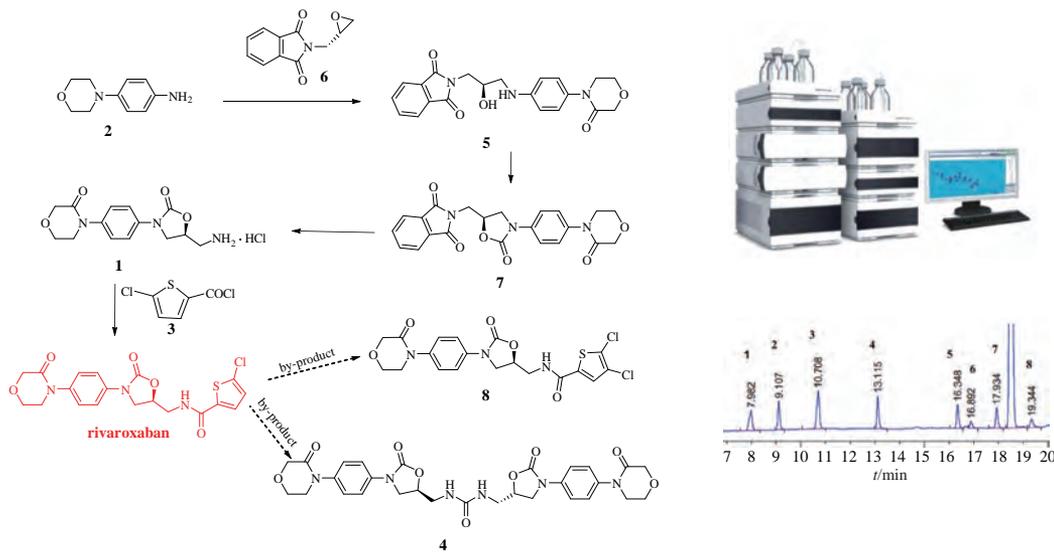


Release Profiles of Metformin Hydrochloride from the Commercial Tablets (A, B) and the Self-made Tablets (C, D)

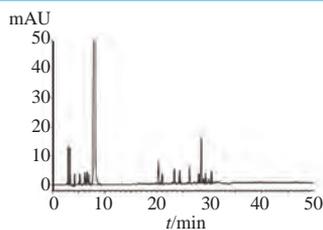
**1482** 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究.....陆 静, 蔡鹏俊, 李 悦\*, 刘秀兰  
 Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk Drug  
 .....LU J, CAI P J, LI Y\*, LIU X L  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016



**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



Application pharmaceutical industry of ERP-SAP

· 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

<b>主管</b>	上海医药工业研究院	<b>Director</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
<b>主办</b>	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	<b>Sponsor</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
<b>协办</b>	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	<b>Assist Sponsor</b>	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
<b>总编辑</b>	周伟澄	<b>Managing Editor</b>	ZHOU Weicheng
<b>副总编辑</b>	黄志红, 刘玲玲	<b>Associate Managing Editor</b>	HUANG Zhihong, LIU Lingling
<b>责任编辑</b>	王 盈, 刘玲玲	<b>Executive Editor</b>	WANG Ying, LIU Lingling
<b>出版单位</b>	《中国医药工业杂志》编辑部	<b>Editor by</b>	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
<b>编辑部地址</b>	上海市北京西路1320号(200040)	<b>Address for Foreign Subscriber</b>	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
<b>电话</b>	021-62793151	<b>Tel</b>	0 086-21-62793151
<b>传真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	0 086-21-62473200
<b>电子邮件</b>	cjph@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	cjph@pharmadl.com
<b>网址</b>	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	<b>Web Site</b>	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
<b>广告发行联系</b>			
<b>电话</b>	021-62126987, 62473200	<b>Tel</b>	021-62126987, 62473200
<b>传真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	021-62473200
<b>电子邮件</b>	ouyy@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	ouyy@pharmadl.com
<b>印刷</b>	上海欧阳印刷厂有限公司	<b>Printed by</b>	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
<b>发行范围</b>	公开发行		
<b>国内发行</b>	上海市报刊发行局	<b>Domestic Distributed by</b>	Local Post Office
<b>国外发行</b>	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	<b>Abroad Distributed by</b>	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
<b>国内订阅</b>	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

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

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 骅 (BAI Hua)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

丁 健\* (DING Jian)

侯惠民\* (HOU Huimin)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

孔德云 (KONG Deyun)

李绍顺 (LI Shaoshun)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

王广基\* (WANG Guangji)

吴晓明 (WU Xiaoming)

杨胜利\* (YANG Shengli)

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)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

胡文浩 (HU Wenhao)

李明华 (LI Minghua)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

潘广成 (PAN Guangcheng)

唐 岳 (TANG Yue)

王 浩△ (WANG Hao)

王军志\* (WANG Junzhi)

魏宝康 (WEI Baokang)

杨 超 (YANG Chao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张 霁 (ZHANG Ji)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 斌 (ZHOU Bin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

## 编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

常 艳 (CHANG Yan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

邓卫平 (DENG Weiping)

丁锦希 (DING Jinxi)

董 琳 (DONG Lin)

范代娣 (FAN Daidi)

方 浩 (FANG Hao)

冯 军 (FENG Jun)

傅 磊 (FU Lei)

甘 勇 (GAN Yong)

干荣富 (GAN Rongfu)

古双喜 (GU Shuangxi)

郭 文 (GUO Wen)

何 军 (HE Jun)

何 菱 (HE Ling)

何严萍 (HE Yanping)

胡海峰 (HU Haifeng)

胡又佳 (HU Youjia)

黄则度 (HUANG Zedu)

黄志红 (HUANG Zhihong)

金 拓 (JIN Tuo)

李范珠 (LI Fanzhu)

李建其 (LI Jianqi)

李三鸣 (LI Sanming)

刘东飞 (LIU Dongfei)

刘玲玲 (LIU Lingling)

刘新泳 (LIU Xinyong)

刘 忠 (LIU Zhong)

柳 红 (LIU Hong)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

卢 懿 (LU Yi)

陆伟根 (LU Weigen)

陆伟跃 (LU Weiyue)

罗国强 (LUO Guoqiang)

罗一斌 (LUO Yibin)

吕 扬 (LÜ Yang)

马 璟 (MA Jing)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

潘卫三 (PAN Weisan)

朴虎日 (PIAO Huri)

邵 蓉 (SHAO Rong)

沈 琦 (SHEN Qi)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

苏为科 (SU Weike)

孙会敏 (SUN Huimin)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

孙 逊 (SUN Xun)

汤 磊 (TANG Lei)

陶 涛 (TAO Tao)

涂家生 (TU Jiasheng)

涂 涛 (TU Tao)

屠永锐 (TU Yongrui)

王建新 (WANG Jianxin)

王 健 (WANG Jian)

王 旻 (WANG Min)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王 彦 (WANG Yan)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴 彤 (WU Tong)

吴 伟 (WU Wei)

吴 勇 (WU Yong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨 明 (YANG Ming)

杨苏蓓 (YANG Subei)

杨玉社 (YANG Yushe)

殷 明 (YIN Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张福利 (ZHANG Fuli)

张启明 (ZHANG Qiming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张卫东 (ZHANG Weidong)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

郑起平 (ZHENG Qiping)

钟大放 (ZHONG Dafang)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

周建平 (ZHOU Jianping)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

朱建英 (ZHU Jianying)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

## \*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 Miaomiaomiao)

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)

## 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<sup>1</sup>, 仲慧<sup>2</sup>, 高浩凌<sup>2</sup>, 卢时湧<sup>2</sup>, 钱秀萍<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学药学院, 上海 200240; 2. 浙江医药有限公司新昌制药厂, 浙江新昌 312500)

**摘要:** 本研究以 5-氯-2-氨基二苯酮 (**2**) 为原料, 与甲酸缩合、脘化“一锅法”制得 6-氯-3-氨基-3,4-二氢-4-羟基-4-苯基喹唑啉 (**3**), 再经二氯乙酰化、重排成盐“一锅法”制得艾司唑仑中间体 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐 (**1**), 总收率 67.1%, 纯度 99.0%。本工艺反应条件温和, 操作简单, 为工艺放大提供了有效途径。

**关键词:** 艾司唑仑; 中间体; 一锅法; 合成

中图分类号: R971<sup>+.3</sup> 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)12-1431-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007

## Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone Chloroacetate

FAN Gang<sup>1</sup>, ZHONG Hui<sup>2</sup>, GAO Haoling<sup>2</sup>, LU Shiyong<sup>2</sup>, QIAN Xiuping<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240;

2. Xinchang Pharmaceutical Factory, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Xinchang 312500)

**ABSTRACT:** A synthetic method of 5-chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone chloroacetate (**1**), a key intermediate for estazolam, was reported. A one-pot method was designed to synthesize 6-chloro-3-amino-3,4-dihydro-4-hydroxy-4-phenylquinazoline (**3**) from 5-chloro-2-aminodiphenyl ketone (**2**) by condensation with formic acid and hydrazination. Then, **1** was prepared by dichloroacetylation and rearrangement. The total yield was 67.1% and the purity was 99.0%. The process has mild reaction conditions and simple operation, which provides an effective way for process enlargement.

**Key Words:** estazolam; intermediate; one-pot; synthesis

艾司唑仑 (estazolam) 是由日本武田公司开发的 1 种短效苯二氮草类 (BDZ) 镇静、催眠、抗焦虑药, 其药理强度是硝西泮的 2.4 ~ 4 倍, 同等效果下其剂量仅为氟西泮的 1/15, 具有作用强、用量小、毒性小等特点<sup>[1-4]</sup>。

5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮是制备艾司唑仑的中间体<sup>[5]</sup>, 目前其制备方法主要有 2 种: ①以 5-氯-2-氨基二苯酮 (**2**) 为原料, 经甲脞化、水解、脘化得到 6-氯-3-氨基-3,4-二氢-

4-羟基-4-苯基喹唑啉 (**3**), 然后二氯乙酰化、重排、成盐得到 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮盐酸盐, 2 步总收率 67.9%<sup>[6]</sup>。该法甲脞化反应用到 DMF 或二氯乙烷和有毒试剂三氯氧磷, 脘化、重排反应用到冰乙酸等试剂, 以及每步反应涉及到碱液调 pH 值、水洗、分层、浓缩蒸除有机溶剂等操作, 过程繁琐, 且废液量大。②以 **2** 为原料, 经缩合、脘化得到 **3**, 再经二氯乙酰化、重排得到 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮, 4 步总收率 62.5%<sup>[7-8]</sup>。该法步骤多, 尤其是在重排反应用到有毒试剂苯, 还生成高达 14% 的副产物 (5-氯-2-氯乙酰氨基二苯酮), 需要重结晶除去, 操作复杂。

为解决上述方法操作繁琐、步骤多、副产物含量高问题, 本研究采用如下合成工艺 (图 1): 以

收稿日期: 2019-05-28

作者简介: 范钢 (1989—), 男, 硕士, 从事药物合成研究。

Tel: 0575-86383603

E-mail: fangang@zmc-china.com

通信联系人: 钱秀萍 (1964—), 女, 博士, 副教授, 从事微生物与生化药学研究。

Tel: 021-34204459

E-mail: qianxp@sjtu.edu.cn

2 为原料, 经缩合、脍化“一锅法”制得 3, 再经二氯乙酰化、重排成盐“一锅法”制得 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐 (1), 2 步总收率 67.1%, HPLC 纯度 99.0%。该工艺步骤少、操作简单、反应条件温和, 且使用乙醇、乙酸乙酯等溶剂, 既降低了生产成本, 又避免了使用有毒有机溶剂, 已达公斤级规模, 为艾司唑仑的工艺放大提供了有效方法。

目标产物选择氯乙酸盐, 为本试验首次报道, 主要有以下几点考虑。

①在甲苯/氯乙酸体系中实现重排成盐反应, 操作简单可控, 无需通过调节 pH 至中性再加盐酸成盐酸盐, 也避免由于重排产物的降解导致目标产物收率与质量的不可控。

②氯乙酸盐的稳定性优于盐酸盐: 室温 ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 与冷藏 ( $2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) 条件下的对比研究表明, 氯乙酸盐降解速率均低于盐酸盐。目标产物的稳定性优势利于延长中间体储存期。

### 实验部分

#### 6-氯-3-氨基-3,4-二氢-4-羟基-4-苯基喹啉 (3)

将甲酸 (5.00 kg)、甲酸钠 (0.18 kg, 2.65 mol) 和 2 (武汉顶强精细化工有限公司, 3.00 kg, 12.95 mol) 加入 30 L 反应釜中, 升温至  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 4 h, 冷却至  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 滴加 25% 乙醇水溶液 (12.0 kg), 有类白色固体析出, 过滤, 滤饼用水 (10.0 kg) 洗涤, 得到淡黄色湿品。湿品投入 50 L 反应釜中, 加入乙醇 (25.0 kg), 室温下滴加 85% 水合脍 (1.14 kg, 30.23 mol), 滴毕后反应 5 h, 过滤, 滤饼依次用水 (6.0 kg $\times 2$ )、无水乙醇 (2.4 kg $\times 2$ ) 洗涤, 湿品于

$50\text{ }^{\circ}\text{C}$  减压干燥 15 h, 得到类白色固体 3 (3.27 kg, 92.4%), 纯度 99.5% [HPLC 归一化法: 色谱柱 YMC Pro  $\text{C}_{18}$  柱 (4.6 mm $\times$ 150 mm, 3  $\mu\text{m}$ ); 流动相 乙腈: 水 (40 : 60); 检测波长 254 nm; 柱温  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 流速 1.0 ml/min]。mp  $184\sim 186\text{ }^{\circ}\text{C}$  (文献<sup>[4]</sup>:  $185\sim 192\text{ }^{\circ}\text{C}$ )。HR-MS ( $m/z$ ): 274.075 4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.47 (s, 1H, N=CH), 7.38 ~ 7.45 (m, 5H, ArH), 7.30 ~ 7.35 (m, 1H, OH), 7.23 (dd,  $J=2.4, 6.4\text{ Hz}$ , 1H, ClC=CH-CH), 7.07 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H, ClC=CH-CH), 6.80 (d,  $J=2.4\text{ Hz}$ , 1H, ClC=CH), 4.40 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 150.80, 143.91, 140.20, 130.62, 128.86 $\times 2$ , 128.84, 128.44, 127.66, 127.60, 126.99 $\times 2$ , 126.55, 86.22。

#### 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐 (1)

将水 (6.4 kg) 和无水碳酸钠 (0.96 kg) 加入 50 L 反应釜中, 搅拌溶解, 加入乙酸乙酯 (12.8 kg)、3 (1.6 kg, 5.85 mol), 冷却至  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  滴加氯乙酰氯 (1.6 kg, 14.17 mol), 滴加约 1 h, 室温反应 8 h, 滴加正庚烷 (8.0 kg) 搅拌析晶, 冷却至  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  搅拌 1 h, 过滤, 滤饼分别用水 (16.0 kg $\times 2$ )、无水乙醇 (4.0 kg $\times 2$ ) 洗涤, 得到类白色湿品。湿品投入 30 L 反应釜中, 加入甲苯 (15.0 kg)、氯乙酸 (0.55 g, 5.52 mol), 升温至  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  反应 5 h, 冷却至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  析晶, 搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用甲苯洗涤 (2.0 kg $\times 2$ ), 湿品于  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  减压干燥 15 h, 得白色固体 1 (1.81 kg, 72.6%), 纯度 99.0% (HPLC 归一化法, 色谱条件同 3)。mp  $109\sim 111\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。HR-MS ( $m/z$ ): 332.035 8 [M-ClCH<sub>2</sub>COOH+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.43 (s, 1H, ClCH<sub>2</sub>COOH), 8.32 (s, 1H, N=CH),

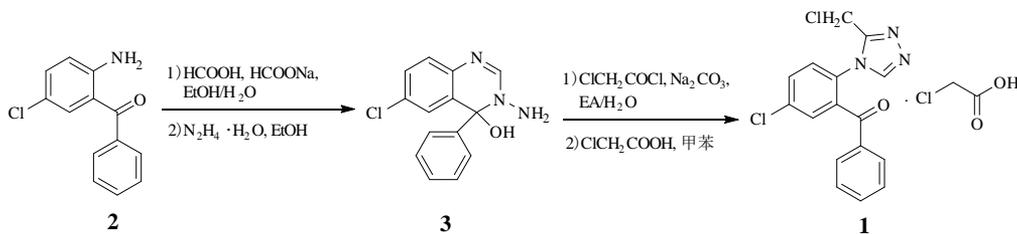


图 1 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1

7.70 ~ 7.74 (m, 3H, ArH), 7.62 ~ 7.66 (m, 2H, ArH), 7.57 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, ArH), 4.70 (s, 2H, C1CH<sub>2</sub>C), 4.10 (s, 2H, C1CH<sub>2</sub>COOH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 192.20, 169.98, 151.62, 145.51, 137.90, 136.87, 135.18, 134.73, 132.14, 130.71, 130.19, 130.14 $\times$ 2, 129.36, 129.01 $\times$ 2, 41.25, 32.77。

### 参考文献:

- [1] Estazolam-a new benzodiazepine hypnotic [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 1991, **33**(854): 91-92.
- [2] 赵成洁. 艾司唑仑的药理和临床应用[J]. *中国当代医药*, 2012, **19**(7): 66.
- [3] 李 军. 新型镇静催眠及抗焦虑药—艾司唑仑注射液 [J]. *中南药学*, 2009, **7**(6): 476-478.
- [4] 徐文禄, 张娅萍, 吴贤征, 等. 新镇静安眠药物—舒坦乐安定的合成[J]. *医药工业*, 1980, **11**(2): 4-7.
- [5] 廖 俊, 曾建华, 付 林, 等. 5-氯-2-(3-氯甲基-S-三氮唑基)二苯酮盐酸盐的制备方法: 中国, 107721939A [P]. 2018-02-23.
- [6] 廖 俊, 曾建华, 付 林, 等. 6-氯-3-氨基-3,4-二氢-4-羟基-4-苯基喹唑啉的制备方法: 中国, 107698522A [P]. 2018-02-16.
- [7] DERIEG M E, BLOUNT J F, FRYER R I, *et al.* 3-Aminoquinazolines: Structural assignments[J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, **11**(44): 3869-3872.
- [8] MEGURO K, TAWADA H, KUWADA Y. Heterocycles. VII. Novel and facile syntheses of S-triazolo-[4, 3-a][1, 4]-benzodiazepine derivatives[J]. *Chem Pharm Bull*, 1973, **21**(7): 1619-1621.
- ~~~~~
- (上接第1430页)
- [6] TSUKAMOTO T, KITAZUME T. Preparation and reaction of difluorinated malonaldehydic acid derivatives: a new route to functionalized  $\alpha,\alpha$ -difluorinated esters and amides [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1993, (10): 1177-1181.
- [7] REICHARD G A, ALAIMO C A, SHIH N, *et al.* Substituted oximes as neurokinin antagonists: WO, 99/26924A1 [P]. 1999-06-03.
- [8] JIANG Y. 5-Methyl-2-(pyridine-2-ylamino)-8H-pyridino[2,3-d]pyrimidine-7-one compound: WO, 2016/058501A1 [P]. 2016-12-22.