

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：

### 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展

贺梦媛，丛竹凤，张兵，高鹏，高树中

### 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展

刘家信，杨硕晔，徐晴晴，张梦玮，张璐



微信号: cjph-yygy



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



11  
2021年11月

第52卷

Vol.52 No.11

中国医药工业杂志

二〇二一年

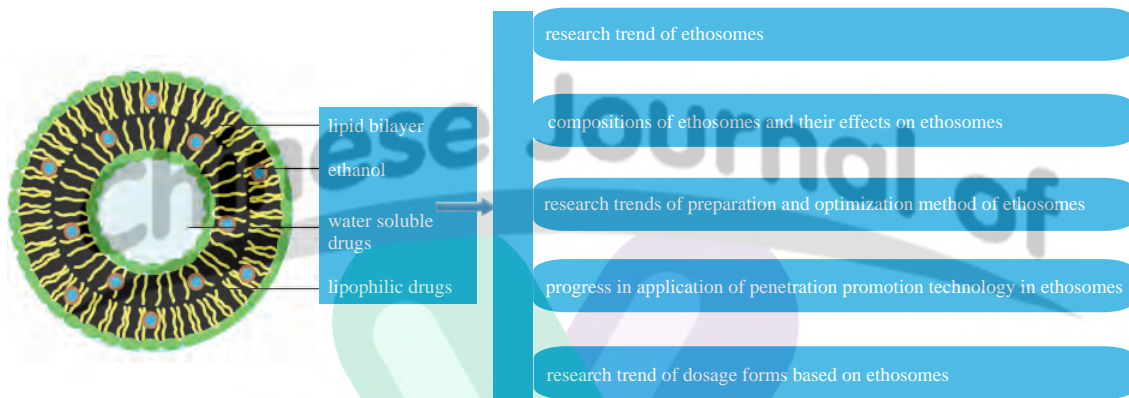
第五十二卷

第十一期

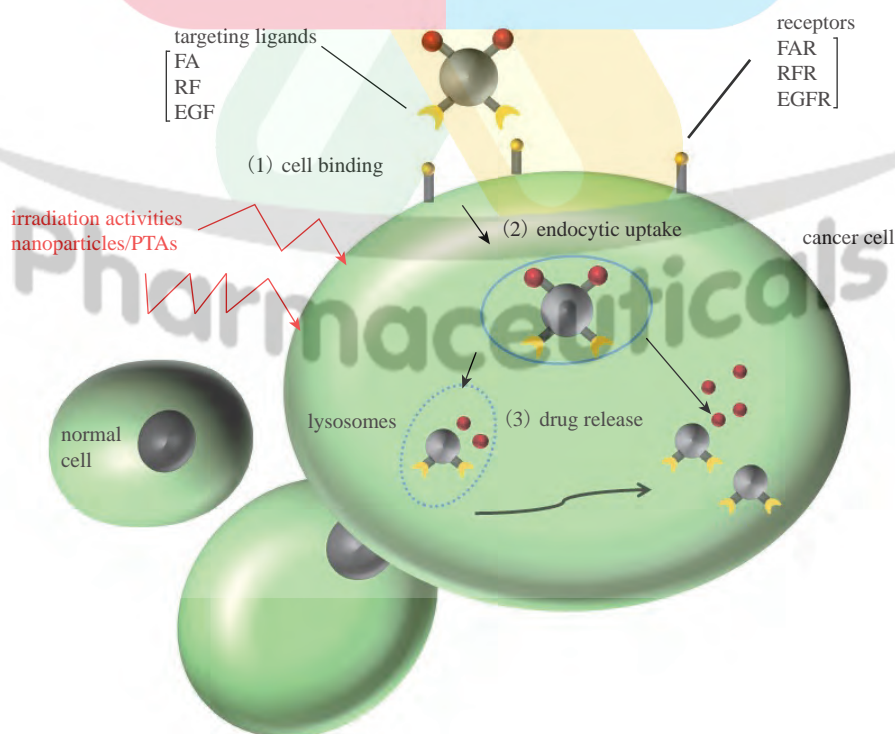
第1409-1548页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1409** 近年醇质体制备工艺及制剂研究进展·····贺梦媛, 丛竹凤, 张 兵, 高 鹏\*, 高树中  
Research Progress in Preparation and Pharmaceutical Dosage Forms of Ethosomes in Recent Years  
·····HE M Y, CONG Z F, ZHANG B, GAO P\*, GAO S Z  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.001

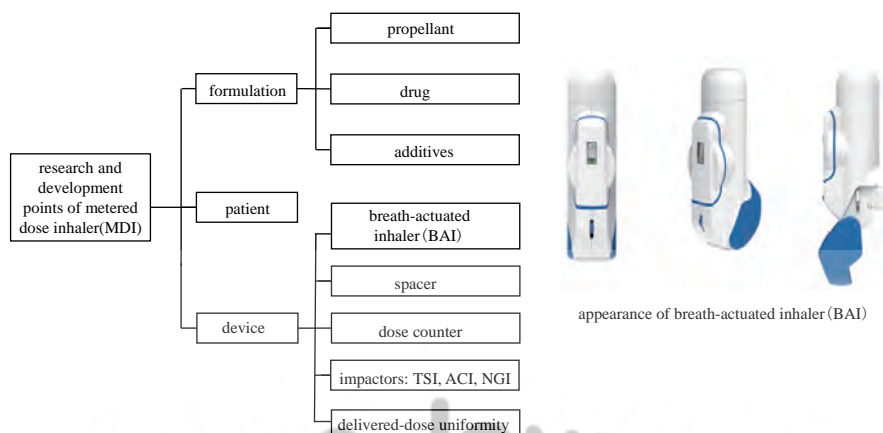


- 1418** 功能性纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展···刘家信, 杨硕晔\*, 徐晴晴, 张梦玮, 张 璐  
Research Progress of Functional Nanomaterials in Application of Photothermal Therapy for Tumors  
·····LIU J X, YANG S Y\*, XU Q Q, ZHANG M W, ZHANG L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.002

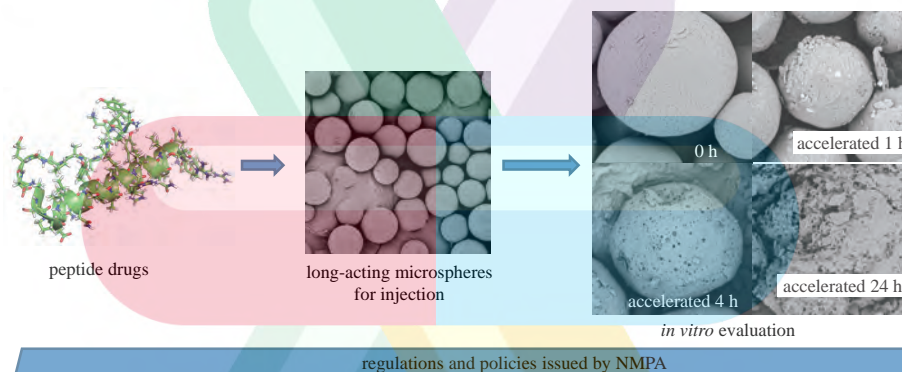




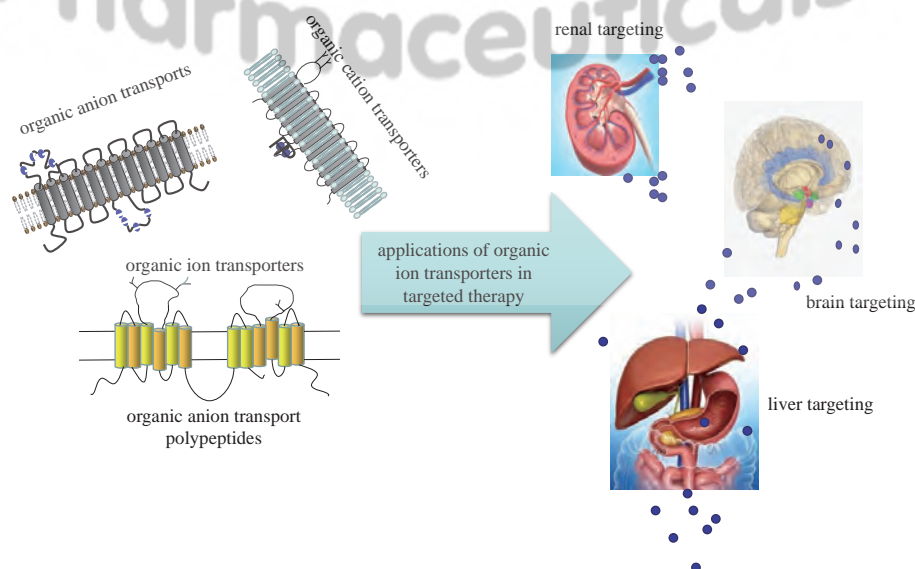
- 1429** 吸入气雾剂研发要点概述.....封安杰, 李凌军\*  
 Overview of Main Points of Metered Dose Inhaler.....FENG A J, LI L J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.003



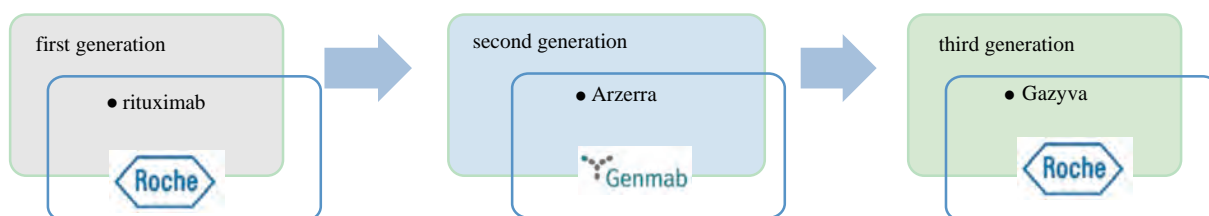
- 1436** 多肽类药物长效微球制剂仿制药研发要点浅析...顾玲玲, 吴忠虹, 尹霞, 苏日佳, 徐朋  
 Introduction to Key Points for Development of Generic Long-acting Microsphere Preparations of Peptide Drugs.....GU L L, WU Z H, YIN X, SU R J, XU P  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.004



- 1444** 有机离子转运体相关靶向药物的应用进展.....王立, 冯俊宇, 任君刚, 王淑静, 张文君  
 Application Progress of Targeted Drugs Related to Organic Ion Transporters.....WANG L, FENG J Y, REN J G, WANG S J, ZHANG W J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.005

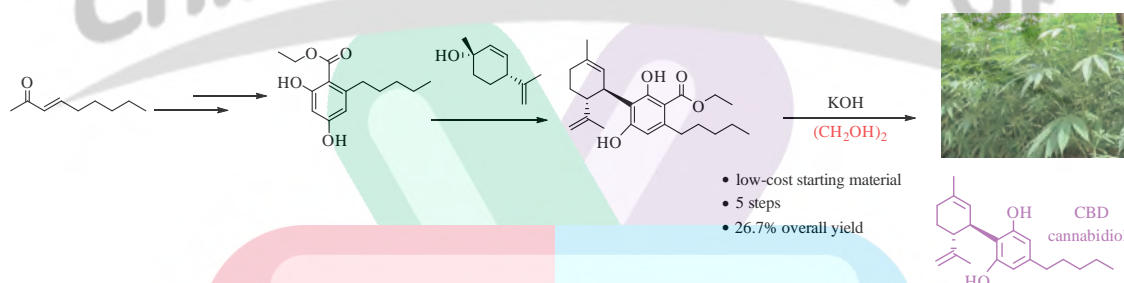


- 1452** 抗 CD20 单克隆抗体药物的研发进展.....郑淑贞, 周逢云, 代 虎, 朱建伟\*  
 Research and Development Progress of Anti-CD20 Monoclonal Antibody Drugs.....  
 .....ZHENG S Z, ZHOU F Y, DAI H, ZHU J W\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.006

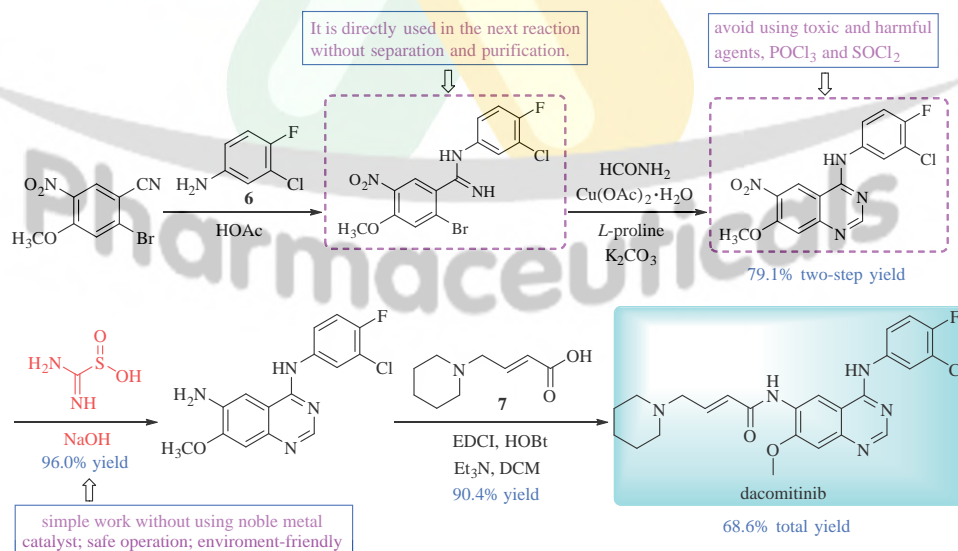


## · 研究论文(Paper) ·

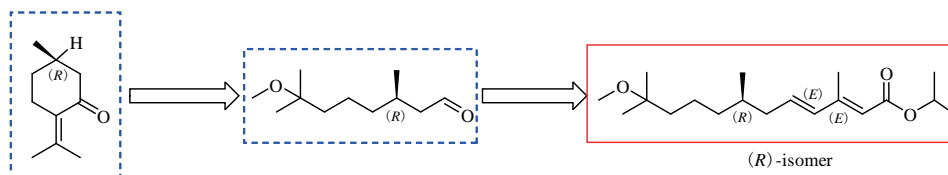
- 1460** 大麻二酚的合成工艺优化.....焦民茹, 黄子依, 彭新艳, 李建其, 张庆伟\*  
 Improved Synthetic Process of Cannabidiol.....  
 .....JIAO M R, HUANG Z Y, PENG X Y, LI J Q, ZHANG Q W\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.007



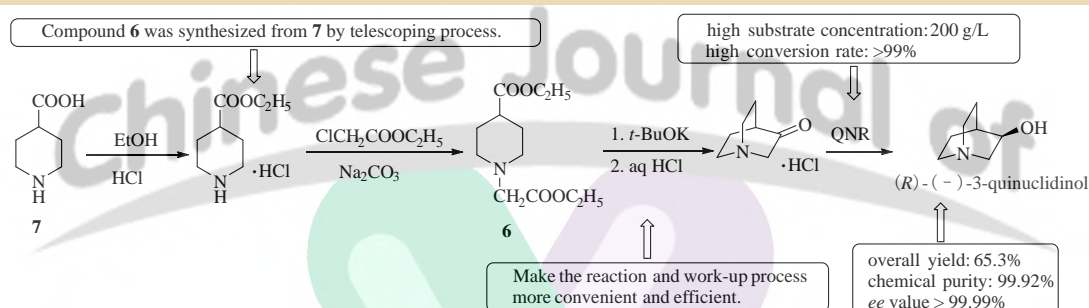
- 1464** 达克替尼的合成工艺改进.....刘长春, 周鑫鑫, 闵 沁, 侯跃阳, 陈秋云  
 Improved Synthesis of Dacomitinib.....  
 .....LIU C C, ZHOU X X, MIN Q, HOU Y Y, CHEN Q Y  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.008



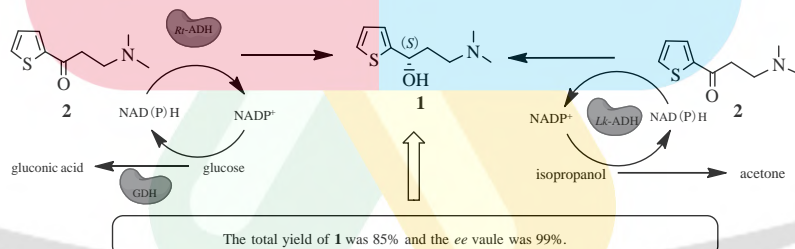
- 1468** 甲氧普烯中手性杂质的合成.....蔡建光, 阳 凯, 林塘煊, 王灵辉, 王 冠\*  
 Synthesis of Chiral Impurity in Methoprene...CAI J G, YANG K, LIN T H, WANG L H, WANG G\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.009



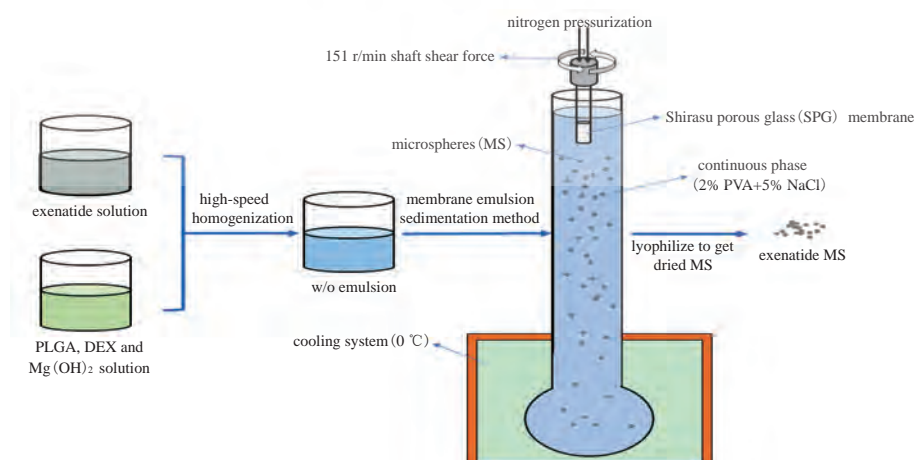
- 1472** (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化.....吴泽农, 蔡青峰, 张福利, 陈少欣, 余 俊\*  
 Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol.....  
 .....WU Z N, CAI Q F, ZHANG F L, CHEN S X, YU J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010



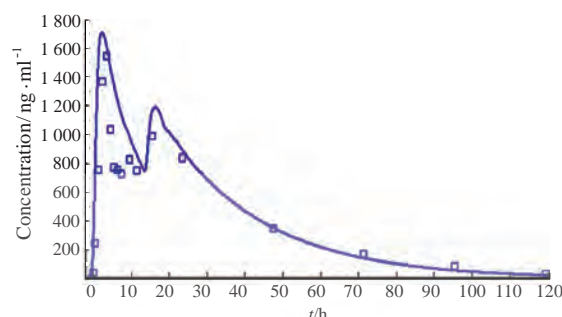
- 1476** 度洛西汀手性中间体的生物合成.....陈宇涵, 鄢定玉, 阳小姣, 钟国寿  
 Biosynthesis of Chiral Intermediate for Duloxetine...CHEN Y H, YAN D Y, YANG X J, ZHONG G S  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.011



- 1480** 艾塞那肽长效缓释微球的研制.....王 猛, 张宇桐, 郜珍叶, 吴 飞, 金 拓\*  
 Preparation of Exenatide Long-acting Sustained-release Microspheres.....  
 .....WANG M, ZHANG Y T, GAO Z Y, WU F, JIN T\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.012

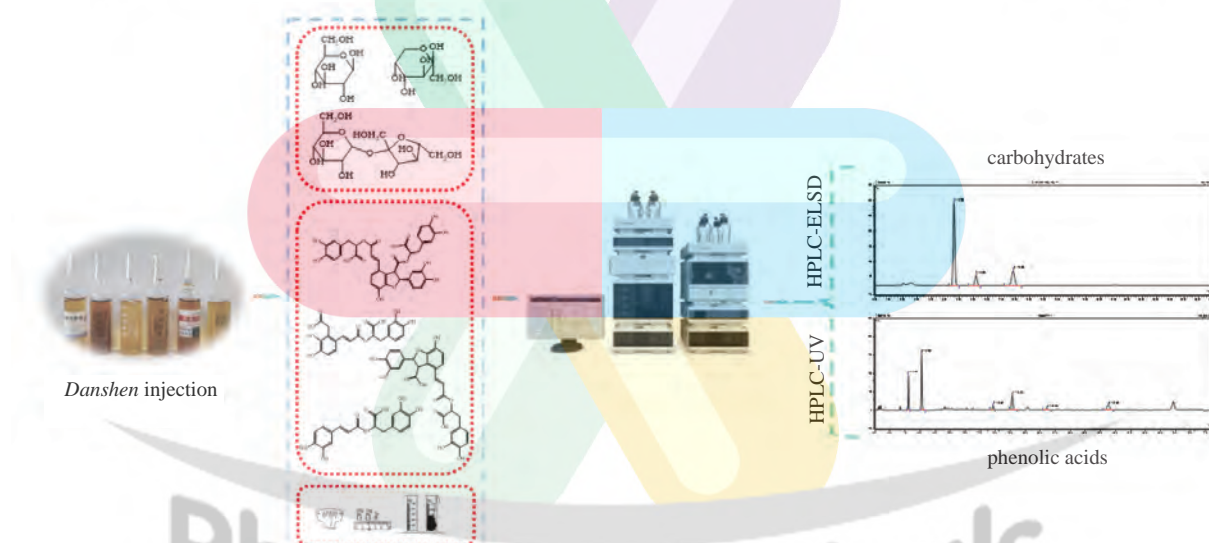


- 1487** GastroPlus 软件在预测甲苯磺酸索拉非尼片生物等效性中的应用.....孙运栋, 王小雷, 曾 金, 曹 祥, 徐翰林  
 Application of GastroPlus Simulation in Bioequivalence Study of Sorafenib Tosylate Tablets.....  
 .....SUN Y D, WANG X L, ZENG J, CAO X, XU H L  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.013

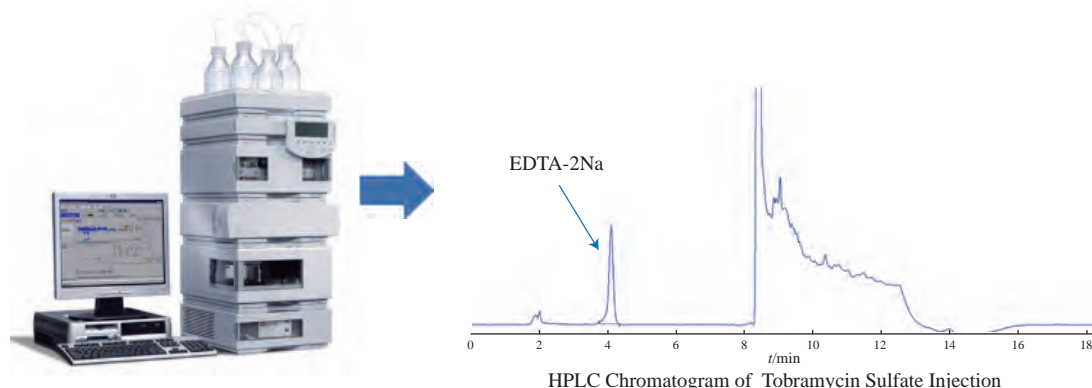


The figure shows drug concentration-time curve of sorafenib tosylate tablets predicted by GastroPlus software, which is basically consistent with the measured values.

- 1495** 市售丹参注射液的质量比较研究.....张 蓓, 李默影, 吴 彤, 周海凤\*  
 Comparative Study on the Quality of Commercially Available *Danshen* Injection.....  
 .....ZHANG B, LI M Y, WU T, ZHOU H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.014



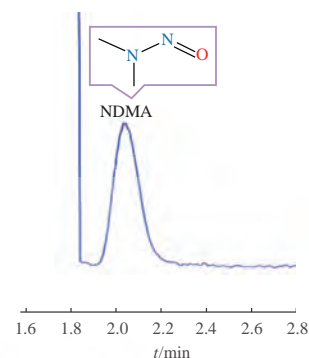
- 1501** HPLC 法测定硫酸妥布霉素注射液中乙二胺四乙酸二钠的含量.....范 迪, 赵敬丹, 闻宏亮, 秦 峰, 刘 浩\*  
 Determination of Edathamil Disodium in Tobramycin Sulfate Injection by HPLC.....  
 .....FAN D, ZHAO J D, WEN H L, QIN F, LIU H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.015



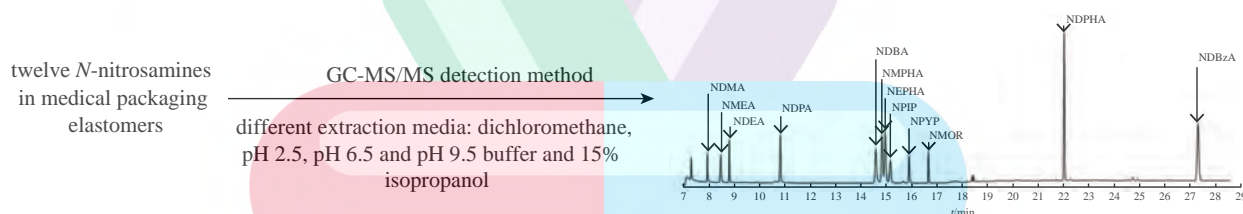


- 1504** LC-MS/MS 法测定盐酸二甲双胍缓释片中 *N*-亚硝基二甲胺及其产生原因初探.....张一平, 鲍梦娟, 贾永娟, 夏学军\*  
Determination of *N*-Nitrosodimethylamine in Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets by LC-MS/MS and Preliminary Study on Its Causes.....ZHANG Y P, BAO M J, JIA Y J, XIA X J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.016

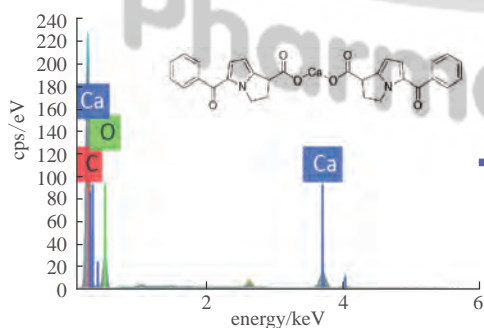
stress conditions	concentration of detected NDMA/ng·ml <sup>-1</sup>		
	metformin hydrochloride	pharmaceutical excipients	sustained-release tablets
initial	—	—	—
thermal degradation	—	—	—
photolysis	—	1.7	3.1
acid hydrolysis	—	—	—
alkaline hydrolysis	1.0	0.5	1.2
oxidation	9.8	18.5	38.9



- 1510** GC-MS/MS 法测定医药包装弹性体中的 12 种亚硝胺.....张 静, 翟小语, 吴 莹, 林黄静, 张毅兰\*  
Determination of Twelve Nitrosamines in Medical Packaging Elastomers by GC-MS/MS  
.....ZHANG J, ZHAI X Y, WU Y, LIN H J, ZHANG Y L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.017



- 1516** 酮咯酸氨丁三醇注射液中可见微粒的分析及控制.....郝贵周, 冯 中, 秦士慧, 庞黎玲, 朱 鹏, 张贵民\*  
Control and Analysis of Visible Particles in Ketorolac Tromethamine Injection.....HAO G Z, FENG Z, QIN S H, PANG L L, ZHU P, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.018



PP ampoules with lower calcium content should be selected as the packaging material for ketorolac tromethamine injection.

- 1522 美国 FDA 橙皮书的介绍及启示·····孙 搏, 陈桂良, 宁黎丽\*  
Introduction and Enlightenment of the US Food and Drug Administration's Orange Book·····  
·····SUN B, CHEN G L, NING L L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.019

- 1529 澳大利亚非处方药上市审评分类管理路径研究·····孟思梦, 吴 茹, 蒋 蓉, 邵 蓉\*  
Investigation on Management Path of Classification Management of Australian Over-The-Counter  
Medicines Marketing Review·····MENG S M, WU R, JIANG R, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.020

- 1534 中国医药工业发展现状浅析与未来挑战·····汤 涵, 苗采烈, 林凡钰, 李宗阳, 李彩霞, 柳鹏程\*  
Development Status Analysis and Future Challenges of China's Pharmaceutical Industry·····  
·····TANG H, MIAO C L, LIN F Y, LI Z Y, LI C X, LIU P C\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.021

· 其他 ·

广告索引 (1463)

制药工程专业英语特点与实践应用 刘莹 (1545)

制药行业英语教育教学理论与应用研究 姚晓超 (1546)

雷公藤多苷片的提取工艺研究及慢性肾病的改善 王珊珊 (1548)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.11 November 10, 2021

©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
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	刘艺楠	Executive Editor	LIU Yinan
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
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 箱	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 箱	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	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
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		

\* 通信作者, 如为第一作者则不加“\*”号。\*To whom correspondence should be addressed.

# 对文章贡献等同。#These authors contributed equally to this work. 征稿简则刊登于当年第1期

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*140\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2021-11

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-yygy



微博: weibo.com/cjph

## 2022 年《中国医药工业杂志》征订信息

《中国医药工业杂志》是由上海医药工业研究院主管，上海医药工业研究院、中国药学会和中国化学制药工业协会主办的全国性医药科技刊物。

《中国医药工业杂志》是我国医药工业领域中办刊历史最长的医药期刊。自 1970 年 11 月创刊以来，《中国医药工业杂志》始终以报道我国医药工业和科研中的成果和经验为宗旨，刊载了大量反映中国医药工业发展水平的论文和论著，积累了丰富的第一手原始资料；同时密切关注国际上制药技术的发展新动向，刊登有指导意义的综述和专论。

《中国医药工业杂志》是全国中文核心期刊，“中国期刊方阵”入选期刊，中国生物医学核心期刊，中国科技核心期刊和中国科学引文数据库来源期刊，国家权威数据库中国知网（CNKI）收录期刊，多次荣获全国优秀科技期刊奖，上海市优秀科技期刊奖，华东地区优秀期刊奖。多年来一直入选“CA 千种表”，并位于全国医药期刊的前列，还被中国生物学文摘，中国药学文摘，中国化学文摘，*Analytical Abstracts*（分析文摘），*Biological Abstracts*（生物文摘）等中外数据库和文摘所收摘。

**读者对象：**医药、生物、化工等行业的生产、科研、教学、经营管理人员以及卫生系统的临床药学人员。

**主要栏目：**专论与综述、研究论文（化学药物与合成技术、微生物药物与生物技术、中药与天然药物、药物制剂、药理与临床、药品分析与质控、药物分离与纯化技术、制药装备与包装、实验技术等）、药学管理与信息、有机合成文摘、生物技术文摘和制剂技术文摘等。

本刊为月刊，每月 10 日出版，定价 20 元，全年 240 元。邮发代号：4-205。

### 订阅回执单

年 月 日

订阅单位					
详细地址					
收件人		联系电话		邮编	
全年订价	240元	份数		金额	

请将此回执寄回或传真至我刊发行部(复印有效)

**邮局汇款** 地 址：上海市静安区北京西路1320号，邮编：200040

**银行汇款** 开户银行：上海银行大通支行

单位名称：上海数图健康医药科技有限公司

帐 号：00002086885

**编辑部联系：**电话 021-62793151，传真 021-62473200，电子邮箱 [cjph@pharmadl.com](mailto:cjph@pharmadl.com)

**发行部联系：**电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [fxb@pharmadl.com](mailto:fxb@pharmadl.com)

**广告部联系：**电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 [lsj@pharmadl.com](mailto:lsj@pharmadl.com)

**《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)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利\* (YANG Shengli)

丁 健\* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民\* (HOU Huimin)

王广基\* (WANG Guangji)

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF)** (△常务副主任编委)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志\* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

**编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)**

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

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 璟 (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 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)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

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 Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jia sheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

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)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

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 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

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)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

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), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao), 张丽冰 (ZHANG Libing)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司



## (R)-(-)-3-奎宁环醇的合成工艺优化

吴泽农<sup>1,2</sup>, 蔡青峰<sup>3</sup>, 张福利<sup>2</sup>, 陈少欣<sup>2</sup>, 余俊<sup>2\*</sup>

(1. 复旦大学药学院, 上海 201203; 2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 上海 201213;

3. 台州达辰药业有限公司, 浙江台州 317016)

**摘要:** 对阿地溴铵和索利那新的手性中间体 (R)-(-)-3-奎宁环醇 (1) 的合成工艺进行了改进。以 4-哌啶甲酸 (7) 为起始原料, 在氯化氢催化下与乙醇发生酯化反应, 蒸除部分溶剂和氯化氢后, 在反应液中加入碳酸钠与氯乙酸乙酯, 反应完毕经简单后处理制得 1-(2-乙氧-2-氧代乙基)哌啶-4-甲酸乙酯 (6)。以甲苯: N,N-二甲基甲酰胺 (5: 1) 为溶剂, 在叔丁醇钾作用下, 6 发生 Dieckmann 缩合, 再经水解、脱羧制得 3-奎宁环酮 (2) 盐酸盐。质量浓度为 200 g/L 的 2 盐酸盐经 3-奎宁酮还原酶不对称催化还原制得 1, 纯度 99.92%, ee 值大于 99.99%。总收率达 65.3%。

**关键词:** 阿地溴铵; 索利那新; (R)-(-)-3-奎宁环醇; 3-奎宁环酮盐酸盐; 羰基还原酶; 工艺改进

**中图分类号:** O626.32<sup>+</sup>2; TQ463<sup>+</sup>.54 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2021)11-1472-04

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2021.11.010

## Process Optimization for Synthesis of (R)-(-)-3-Quinuclidinol

WU Zenong<sup>1,2</sup>, CAI Qingfeng<sup>3</sup>, ZHANG Fuli<sup>2</sup>, CHEN Shaoxin<sup>2</sup>, YU Jun<sup>2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry,

China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Taizhou Dachen Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317016)

**ABSTRACT:** The synthetic process of (R)-(-)-3-quinuclidinol (1), a key chiral intermediate of aclidinium bromide and solifenacin was improved. The esterification of the starting material 4-piperidinecarboxylic acid (7) and ethanol was catalyzed by hydrogen chloride, and then after a part of ethanol and HCl were removed by evaporation, sodium carbonate and ethyl chloroacetate were added to the reaction mixture. After the reaction finished, ethyl 1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)piperidine-4-carboxylate (6) was obtained through simple work-up operations. With toluene: DMF (5: 1) as solvents, 6 experienced Dieckmann condensation in the presence of potassium *tert*-butoxide. Then after the hydrolysis and decarboxylation, 3-quinuclidinone hydrochloride (2·HCl) was obtained. Compound 2·HCl (200 g/L) experienced asymmetric reduction catalyzed by 3-quinuclidinone reductase (QNR) to produce 1 with 99.92% of purity and up to 99.99% ee. The total yield reached 65.3%.

**Key Words:** aclidinium bromide; solifenacin; (R)-(-)-3-quinuclidinol; 3-quinuclidinone hydrochloride; carbonyl reductase; process improvement

阿地溴铵 (aclidinium bromide) 是美国 Forest 研究院和西班牙 Almirall 公司合作研发的 M 受体拮抗药。2012 年美国 FDA 批准阿地溴铵的吸入性干粉

剂用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。索利那新 (solifenacin) 是由荷兰 Astellas 公司研发的 M 受体拮抗药, 2004 年 8 月在荷兰、法国、德国、英国、丹麦同步上市, 同年 11 月由美国 FDA 批准上市, 2009 年获批准进入中国市场。索利那新是高选择性 M<sub>3</sub> 受体拮抗药, 能够松弛膀胱逼尿肌, 用于治疗伴有尿急、尿频、尿失禁的膀胱过度活动症 (overactive bladder,

收稿日期: 2021-06-03

作者简介: 吴泽农 (1995—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物合成工艺。

通信作者: 余俊 (1987—), 男, 助理研究员, 从事药物合成工艺研究。

E-mail: yujunsi@126.com

OAB)。阿地溴铵和索利那新的结构见图 1，它们都具有 (*R*)-(-)-3-奎宁环醇 (**1**) 的结构。

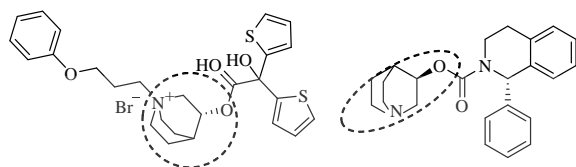


图 1 阿地溴铵 (左) 和索利那新 (右) 的化学结构式  
Fig.1 Chemical Structures of Acridinium Bromide (Left) and Solifenacin (Right)

文献中 **1** 主要有以下 3 种制备方法。①化学拆分法：用 3-奎宁环酮 (**2**) 盐酸盐经还原、游离得 **1** 的消旋体，用拆分剂如 *D*-(+)-10-樟脑磺酸<sup>[1]</sup>、*D*-(+)-二苯甲酰酒石酸<sup>[2]</sup>、*L*-(+)-酒石酸<sup>[3]</sup>，拆分得到 **1**。此法需要经过多次重结晶，收率较低，最高仅 34.4%。②化学不对称还原法：文献用钨金属配合物催化不对称氢化还原 **2** 制得 **1**<sup>[4-5]</sup>，收率 82%，*ee* 值 99%<sup>[4]</sup>，此法贵金属催化剂价格昂贵，且存在重金属残留风险。另有文献用 [1,3,2] 噁唑硼烷 (CBS) 作催化剂，-20℃ 不对称还原 **2** 制得 **1**，收率 92%，*ee* 值 98%<sup>[6]</sup>，此法反应条件比较苛刻，且 *ee* 值不高。③生物不对称还原法：文献以 3-奎宁酮还原酶 (QNR) 与异丙醇脱氢酶 (LSADH) 组成酶体系，以异丙醇作共底物供辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD<sup>+</sup>) 再生，可催化不对称还原 **2** 盐酸盐，底物浓度 150 g/L，反应时间 48 h<sup>[7]</sup>，路线见图 2。

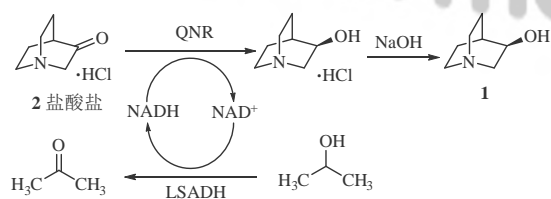


图 2 QNR 还原路线  
Fig.2 Reducing Route with QNR

原料 **2** 盐酸盐的文献合成路线主要有以下 2 条。

路线一<sup>[8-9]</sup>：用 4-吡啶甲酸 (**3**) 在硫酸催化下与乙醇反应成 4-吡啶甲酸乙酯 (**4**)。4 与溴乙酸

乙酯反应得 1-乙氧甲酰基甲基-4-乙氧基甲酰基溴化吡啶 (**5**)。5 经钨炭催化氢化 (10.1 MPa) 还原得 1-(2-乙氧-2-氧代乙基) 哌啶-4-甲酸乙酯 (**6**) 氢溴酸盐，经碳酸钾游离得 **6** 后，以钾为碱发生 Dieckmann 缩合，再在盐酸中加热水解脱羧得到 **2** 盐酸盐。此法总收率 41%~56%，但钨炭催化氢化需要高压，金属钾使用不方便且危险较大。

路线二<sup>[10]</sup>：用 4-哌啶甲酸 (**7**) 在氯化亚砷催化下与乙醇反应成酯得 4-哌啶甲酸乙酯 (**8**) 盐酸盐，再与氯乙酸乙酯经 *N*-烷基化反应得 **6**。以甲苯为溶剂，**6** 在叔丁醇钾作用下发生 Dieckmann 缩合，再在盐酸中加热脱羧得到 **2** 盐酸盐，总收率 58.9%，步骤少，原料易得。

综合文献方法，本研究以“路线二”方法制得 **2** 盐酸盐，再经“生物不对称还原法”制得 **1** 盐酸盐，并进行了工艺优化 (图 3)。①采取叠缩工艺从 **7** 制备 **6**，酯化时用氯化氢代替氯化亚砷催化反应，避免产生二氧化硫等污染性气体，反应完毕后旋蒸除去一部分溶剂便可投入下步反应，避免了游离、萃取、成盐、过滤等后处理步骤，操作简便，收率 96.3% (文献<sup>[10]</sup>: 80.4%)，**6** 纯度 98.99% (GC 法)。②制备 **2** 盐酸盐时发现以甲苯作溶剂，反应液呈黏稠果冻状，搅拌困难；改用甲苯：*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) (5 : 1) 的混合溶剂后容易搅拌。由于 **2** 水溶性较大，文献用氯仿萃取 5 次<sup>[11]</sup>，但实际操作时萃取 6 次仍未萃取完全。改用乙酸叔丁酯为萃取溶剂，并加氢氧化钾调节水相 pH 值以降低 **2** 在水中的溶解度，2 次即可萃取完全，收率 78.8%。③制备 **1** 时，QNR 可高立体选择性地催化的 **2** 盐酸盐不对称还原反应，经过对底物浓度、异丙醇用量、反应体系初始 pH 值、反应温度、菌体浓度的筛选，确定反应条件为：200 g/L 的 **2** 盐酸盐，1.30 倍摩尔量的异丙醇，反应体系初始 pH 6.0，反应温度 20~30℃ 以及 150 g/L 菌体浓度，催化还原 3~4 h 可使转化率达 99% 以上，粗品收率 95%，结晶后成品收率可达 86.0%，化学纯度 99.92%，*ee* 值大于 99.99%。本工艺中终产物总收率为 65.3%，反应路线见图 3。

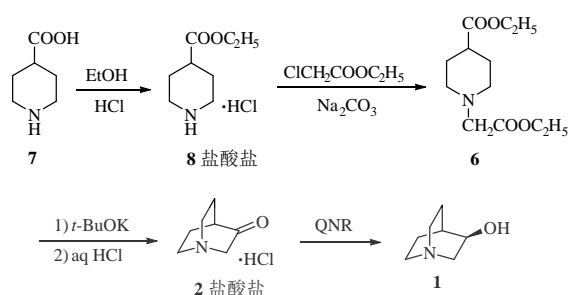


图 3 1 的合成路线

Fig.3 The Synthetic Route of 1

### 实验部分

#### 1-(2-乙氧-2-氧代乙基)哌啶-4-甲酸乙酯 (6)

向 1 L 反应瓶中投入 7 (50.0 g, 0.387 mol) 和 2 mol/L 氯化氢乙醇溶液 (340 ml), 所得白色浑浊液体加热至 80 °C, 反应液溶清后继续反应 1 h。冷却至室温, 蒸出乙醇约 160 ml, 再补加 160 ml, 重复 3 次。取少量剩余反应液, 蒸干溶剂,  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.09 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.20 (d,  $J=12.7$  Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (tt,  $J=11.0$ 、3.8 Hz, 1H), 1.97 (dd,  $J=14.3$ 、3.3 Hz, 2H), 1.70 ~ 1.83 (m, 2H), 1.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 173.63, 60.72, 42.51, 38.16, 24.92, 14.51, 确认结构为 8 盐酸盐。

将如上所得含 8 盐酸盐的反应液加热至 30 °C, 溶清后加入碳酸钠 (57.4 g, 0.542 mol) 和氯乙酸乙酯 (52.4 g, 0.428 mol), 气相色谱法 [Agilent 7890B 型气相色谱仪; 色谱柱 Agilent DB-5 (0.32  $\mu\text{m} \times 320 \mu\text{m} \times 30 \text{ m}$ ); 进样口温度 300 °C; 检测器 火焰离子化检测器 (FID); 检测器温度 300 °C; 分流比 20.0; 载气流速 2.0 ml/min; 进样量 1  $\mu\text{l}$ ; 柱温 起始温度 100 °C, 保持 2 min 后以 10 °C/min 速率升至 300 °C, 保持 8 min] 跟踪反应, 原料少于 0.5% 视为反应完毕 (约 6 h)。冷却至室温, 加硅藻土过滤, 滤饼用乙醇洗涤。滤液和洗液合并后蒸除溶剂, 剩余油状物中加入甲苯 (120 ml), 过滤, 滤液蒸除溶剂, 得黄色透明油状物 6 (90.7 g, 96.3%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 244 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.18 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.22 (s,

2H), 2.92 (dt,  $J=11.3$ 、3.3 Hz, 2H), 2.29 (ddd,  $J=14.6$ 、9.4、4.0 Hz, 3H), 1.88 ~ 1.95 (m, 2H), 1.80 ~ 1.88 (m, 2H), 1.22 ~ 1.30 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.87, 170.33, 60.56, 60.31, 59.64, 52.59, 40.58, 28.01, 14.21。

#### 3- 奎宁环酮 (2) 盐酸盐

于装有温度计、机械搅拌、回流管的 2 L 四口瓶中加入甲苯 (450 ml) 和 DMF (90 ml), 用氮气置换空气, 氮气保护下加入叔丁醇钾 (128 g, 1.140 mol), 加热至内温 100 °C, 滴加含 6 (90.7 g, 0.373 mol) 的甲苯溶液 (230 ml), 2 ~ 3 h 滴毕。升至内温 105 ~ 110 °C 反应 3 ~ 4 h, TLC [展开剂: 水 DCM :  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 : 1)] 跟踪反应。反应完后用冰水浴冷却至 0 ~ 5 °C, 滴加 12 mol/L 盐酸 (250 ml) 和水 (100 ml), 搅拌 10 min, 分除水层。甲苯层用 12 mol/L 盐酸萃取 (150 ml  $\times$  2), 水层合并后加热回流 17 h, 加入活性炭 (5.0 g) 脱色 40 min。趁热过滤, 滤液减压蒸干, 剩余物溶于水 (400 ml) 中, 冰水浴下分批加入氢氧化钾 (共约 80 g) 至形成悬浮液 (期间控制内温 < 20 °C)。用乙酸叔丁酯 (300 ml  $\times$  2) 萃取, 有机相经硫酸镁干燥后过滤, 滤液于冰水浴下滴加 2 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液 (260 ml), 过滤, 滤饼溶于热水 (35 ml), 加热至 100 °C, 滴加异丙醇 (525 ml), 滴毕自然冷却至室温, 再于冰水浴条件下静置 4 ~ 5 h。过滤, 干燥得白色固体 2 盐酸盐 (47.5 g, 78.8%)。mp > 290 °C (文献<sup>[10]</sup>: > 290 °C)。ESI-MS ( $m/z$ ): 126 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.97 (br s, 2H), 3.37 ~ 3.42 (m, 2H), 3.29 ~ 3.34 (m, 2H), 2.62 (p,  $J=3.1$  Hz, 1H), 2.12 ~ 2.21 (m, 2H), 1.99 ~ 2.03 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 206.19, 59.42, 46.23, 38.08, 21.18。

#### (R)-(-)-3- 奎宁环醇 (1)

在装有温度计的三口瓶中加入 2 盐酸盐 (25 g, 0.155 mol)、磷酸盐缓冲液 (pH 7, 230 ml) 和异丙醇 (9.5 ml, 0.124 mol), 搅拌至完全溶解, 加 5 mol/L 氢氧化钾溶液调至 pH 6.0, 加入 QNR (已公开序列, 来源菌株: *Microbacterium luteolum*



JCM 9174<sup>[7]</sup> 及 LSADH(已公开序列, 来源菌株: *Leifsonia* sp. strain S749<sup>[11]</sup>) 共表达的湿菌体 (37.5 g) 和 NAD<sup>+</sup>[阿拉丁试剂(上海)有限公司, 0.1 g], 控制内温 20 ~ 30 °C, 搅拌 0.5 h 后加入异丙醇 (9.5 ml, 0.124 mol), 搅拌 0.5 h, 加入 **2** 盐酸盐 (12.5 g, 0.077 mol) 和异丙醇 (6 ml, 0.078 mol), 再搅拌 1 h, 继续加入 **2** 盐酸盐 (12.5 g, 0.077 mol) 和异丙醇 (6 ml, 0.078 mol), 继续反应 1 ~ 2 h, 气相色谱法 [Agilent 7890B 型气相色谱仪; 色谱柱 Supelco Gamma Dex 225 柱 (0.25 μm×250 μm×30 m); 进样口温度 220 °C; 检测器 火焰离子化检测器 (FID); 检测器温度 250 °C; 分流比 10.0; 载气流速 0.8 ml/min; 柱温 起始温度 100 °C, 保持 2 min 后以 5 °C/min 速率升至 220 °C, 保持 2 min] 跟踪反应, 显示原料少于 0.5% 时视为反应完毕。加饱和碳酸钾溶液调至 pH 10, 再加碳酸钾固体调至 pH 10.7 以上, 加热至内温 80 °C, 1 h 后冷却至室温, 加硅藻土过滤, 用碳酸钾溶液 (pH 11.0) 洗涤, 滤液和洗液合并后加氢氧化钾固体 (约 50 g) 至形成悬浮液, 用正丁醇萃取 (200 ml×2), 有机相合并后用硫酸镁干燥后过滤, 滤液中加入活性炭 (1.0 g), 加热至 80 °C, 30 min 后趁热过滤, 滤液旋干, 得极淡黄色固体 **1** 粗品 (37.2 g)。将粗品用沸腾的异丙醇 (40 ml) 溶解后, 于 90 °C 滴加正庚烷 (120 ml), 缓慢冷却至室温后冰浴冷却 3 h, 过滤, 干燥得白色固体 **1** (33.8 g, 86.0%), 纯度 99.92% (气相色谱法, 条件同中间体 **6**), *ee* 值 >99.99% (气相色谱法, 条件同 **1**)。ESI-MS (*m/z*): 128 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD) δ: 3.83 ~ 3.86 (m, 1H), 3.09 (ddd, *J*=14.0、8.4、2.4 Hz, 1H), 2.81 ~ 2.90 (m, 1H), 2.70 ~ 2.81 (m, 2H), 2.62 ~ 2.67 (m, 1H), 2.55 (dt, *J*=14.0、2.9 Hz, 1H), 1.92 ~ 2.01 (m, 1H), 1.78 ~ 1.82 (m, 1H), 1.69 ~ 1.75 (m, 1H), 1.50 ~ 1.56 (m, 1H), 1.37 ~ 1.45 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeOD) δ: 69.01, 58.95, 48.97, 47.90, 29.90, 26.07, 20.44。

## 参考文献:

- [1] STERNBACH L H, KAISER S. Antispasmodics I. Bicyclic basic alcohols [J]. *J Am Chem Soc*, 1952, **74**(9): 2215-2218.
- [2] CHAVAKULA R, MUTYALA N R, CHENNUPATI S R. Industrially viable preparation of (*R*)-3-quinuclidinol, a key building block of muscarine M1, M3 agonists and M3 antagonists [J]. *Org Prep Proced Int*, 2013, **45**(6): 507-509.
- [3] 李 强, 朱金林, 黄 伟, 等. 琥珀酸索非那新的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(1): 1-4.
- [4] TSUTSUMI K, KATAYAMA T, UTSUMI N, *et al.* Practical asymmetric hydrogenation of 3-quinuclidinone catalyzed by the XylSkewphos/PICA-ruthenium(II) complex [J]. *Org Process Res Dev*, 2009, **13**(3): 625-628.
- [5] ARAI N, AKASHI M, SUGIZAKI S, *et al.* Asymmetric hydrogenation of bicyclic ketones catalyzed by BINAP/IPHAN-Ru(II) complex [J]. *Org Lett*, 2010, **12**(15): 3380-3383.
- [6] 任彦荣. CBS催化合成R-3-奎宁环醇[J]. 化学研究与应用, 2012, **24**(9): 1449-1452.
- [7] ISOTANI K, KUROKAWA J, ITOH N. Production of (*R*)-3-quinuclidinol by *E.coli* biocatalysts possessing NADH-dependent 3-quinuclidinone reductase(QNR or bacC) from *Microbacterium luteolum* and *Leifsonia* alcohol dehydrogenase (LSADH) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, **13**(10): 13542-13553.
- [8] LAFORGE F B. The preparation and properties of some new derivatives of pyridine [J]. *J Am Chem Soc*, 2002, **50**(9): 2477-2483.
- [9] DAENIKER H U, GROB C A. 3-Quinuclidinone hydrochloride [J]. *Org Synth*, 1964, **44**: 86-90.
- [10] 王 平, 尹传奇, 申永存, 等. 3-奎宁环酮盐酸盐的合成[J]. 应用化学, 2008, **25**(5): 626-628.
- [11] INOUE K, MAKINO Y, ITOH N. Production of (*R*)-chiral alcohols by a hydrogen-transfer bioreduction with NADH-dependent *Leifsonia* alcohol dehydrogenase (LSADH) [J]. *Tetrahedron Asymmetry*, 2005, **16**(15): 2539-2549.