

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

● 第七届华东地区优秀期刊



## 本期导读：

### 克拉霉素颗粒的掩味工艺及效果评价

吴玉欢, 魏鑫华, 程 劲, 王灿坚\*, 张国松\*

Pharmaceuticals



微信号: cjp-h-yygy



9

2023年9月

第54卷

Vol.54 No.9

ISSN 1001-8255



主 办

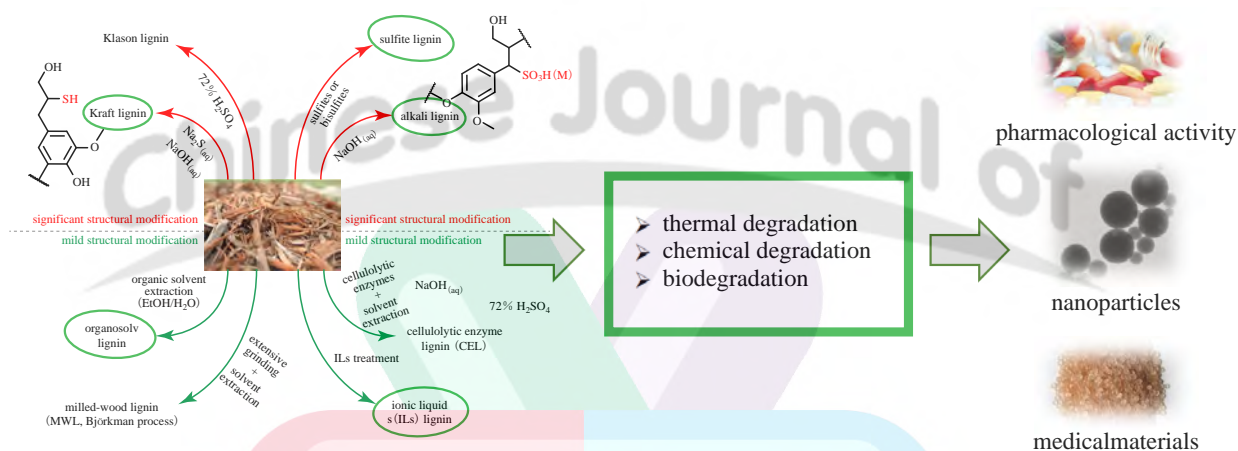
上海医药工业研究院

中国药学会

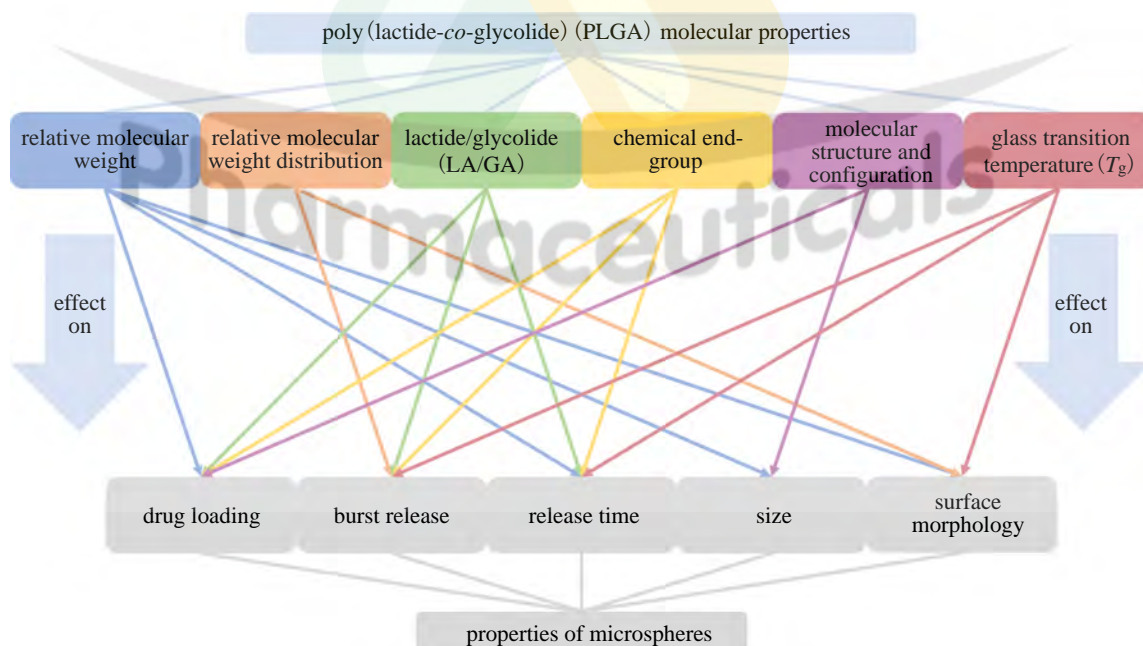
中国化学制药工业协会

## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

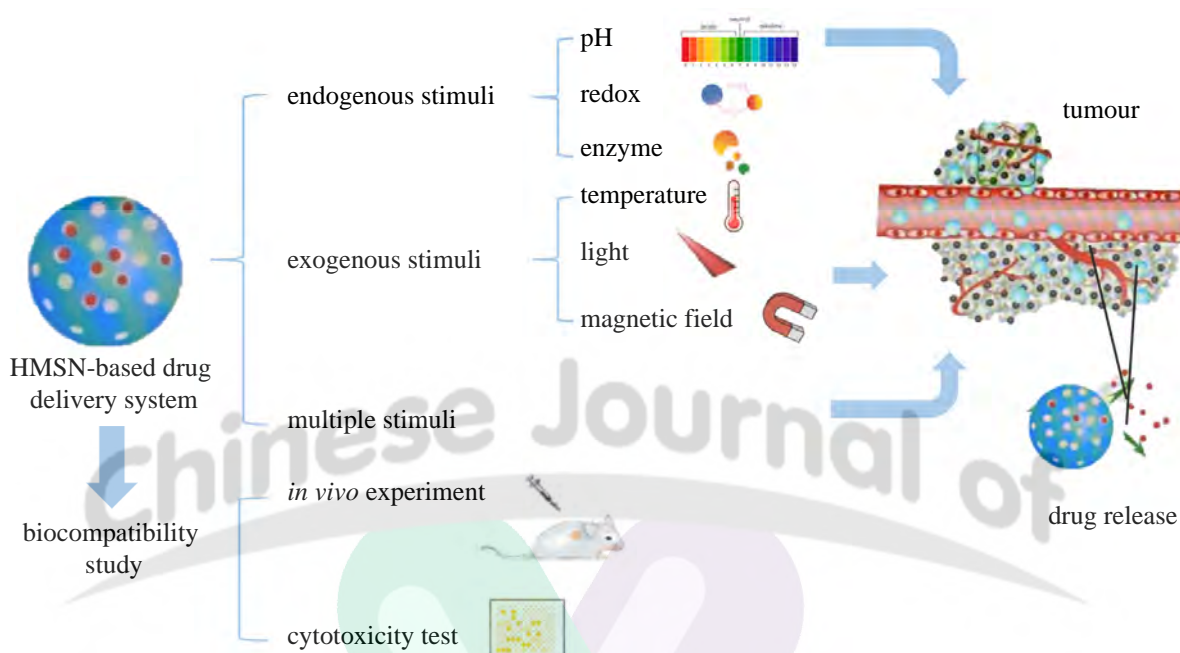
- 1283** 木质素的提取、降解技术及其在制药领域中的应用的研究进展.....羊佳薇, 陈晟伟, 苏为科\*, 许文灏\*  
 Research Process of Lignin Extraction, Degradation and Application in Pharmaceuticals.....  
 .....YANG J W, CHEN S W, SU W K\*, XU W H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.001



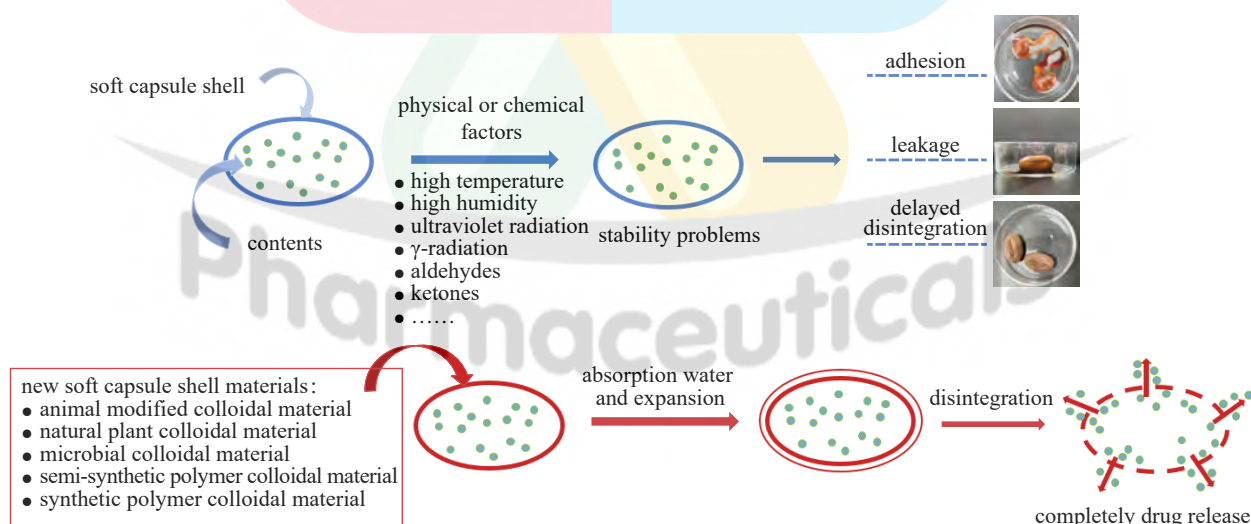
- 1294** PLGA 分子特性对其微球性质影响的研究进展....张 城, 颜 东, 常 昱, 刘茜英, 翟光喜\*  
 Effects of PLGA Molecular Characteristics on Properties of Microspheres.....  
 .....ZHANG C, YAN D, CHANG G, LIU Q Y, ZHAI G X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.002



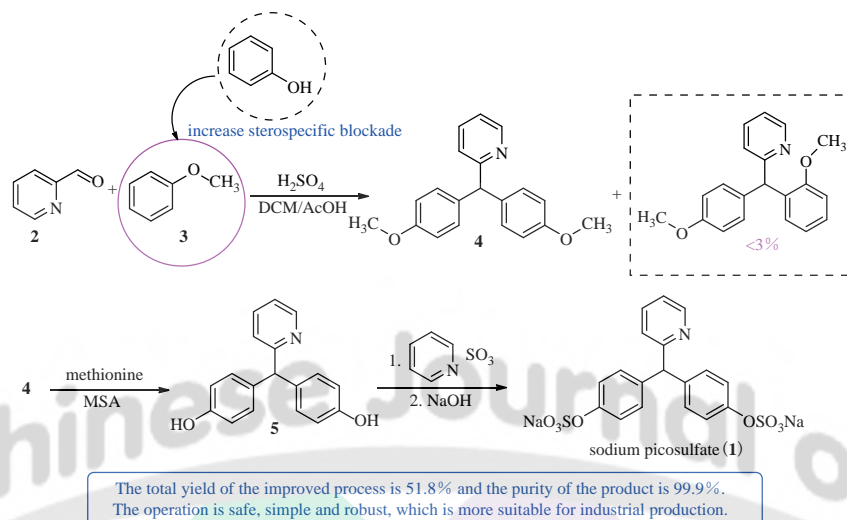
- 1302** 中空介孔硅基抗肿瘤药物递送系统研究进展···马 华, 乔 宁\*, 尚宏周, 孙晓然, 张学丽  
Research Progress of Hollow Mesoporous Silica-based Drug Delivery System of Antineoplastics  
·····MA H, QIAO N\*, SHANG H Z, SUN X R, ZHANG X L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.003



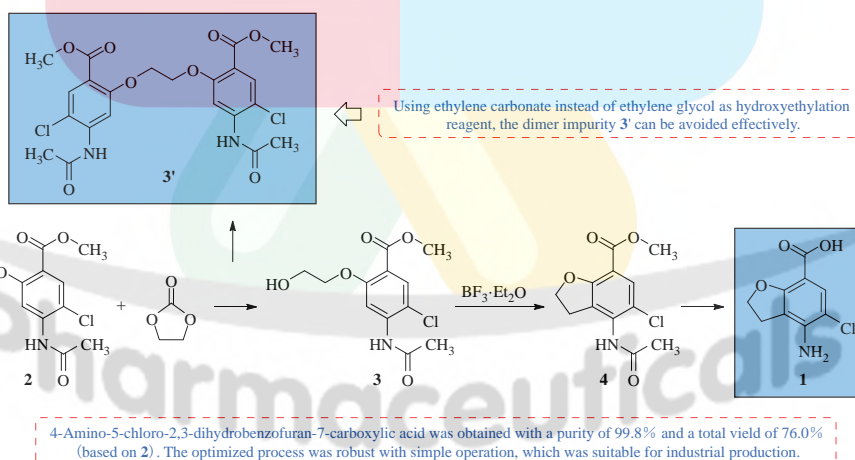
- 1310** 新型软胶囊囊壳材料的研究进展·····陶晓倩, 孙佳彬, 雷静文, 程 岚, 张纯刚\*  
Research Progress of New Soft Capsule Shell Materials·····TAO X Q, SUN J B, LEI J W, CHENG L, ZHANG C G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.004



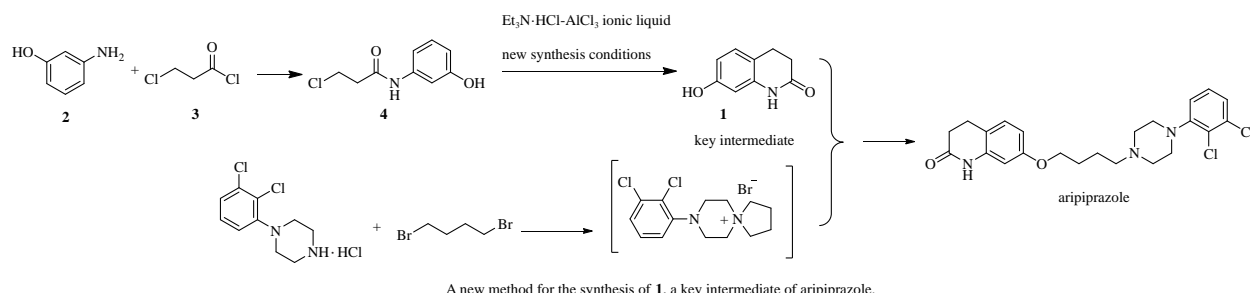
- 1319** 匹可硫酸钠的合成工艺改进.....阳方喜, 高 洋, 靳 磊, 杜振军, 黄文才\*  
Improved Synthesis Process of Sodium Picosulfate••YANG F X, GAO Y, JIN L, DU Z J, HUANG W C\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.005



- 1323** 琥珀酸普芦卡必利关键中间体4-氨基-5-氯-2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸的合成工艺改进.....  
.....张乃华, 王亚青, 鲍广龙, 朱安国, 张贵民\*  
Improved Synthetic Process of 4-Amino-5-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic Acid, a Key Intermediate of Prucalopride Succinate.....  
.....ZHANG N H, WANG Y Q, BAO G L, ZHU A G, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.006

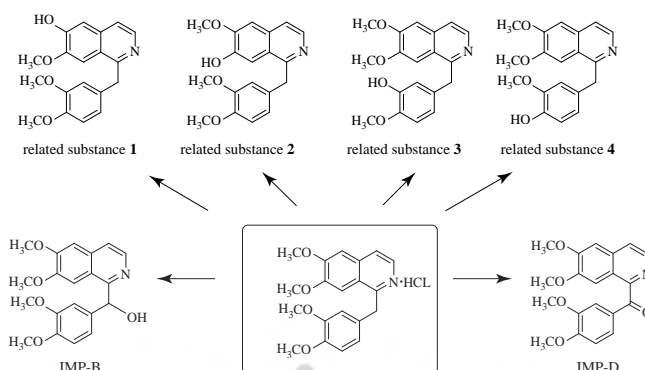


- 1327** 离子液体催化合成阿立哌唑关键中间体.....张 稳, 陈道鹏, 杜 康, 杨相平, 许向阳\*  
Synthesis of a Key Intermediate of Aripiprazole Catalyzed by the Ionic liquid.....  
.....ZHANG W, CHEN D P, DU K, YANG X P, XU X Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.007



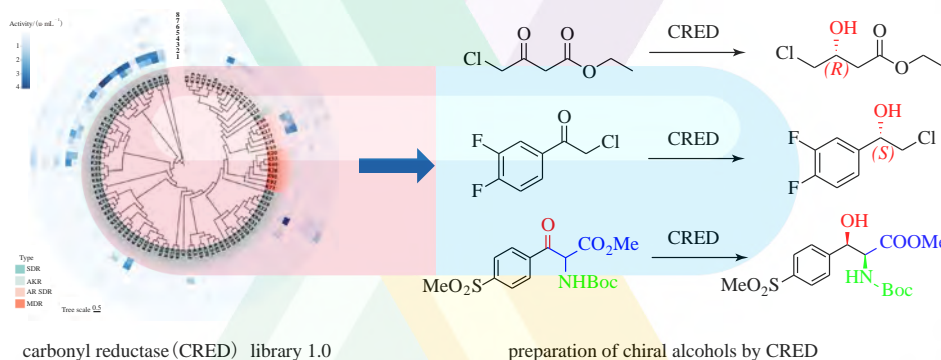


- 1330** 盐酸罂粟碱降解有关物质的合成……郑志波, 彭 朋, 李 颖, 胡江渊, 张福利, 赵传猛\*  
 Synthesis of Impurities from Degradation of Papaverine Hydrochloride……ZHENG Z B, PENG P, LI Y, HU J Y, ZHANG F L, ZHAO C M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.008

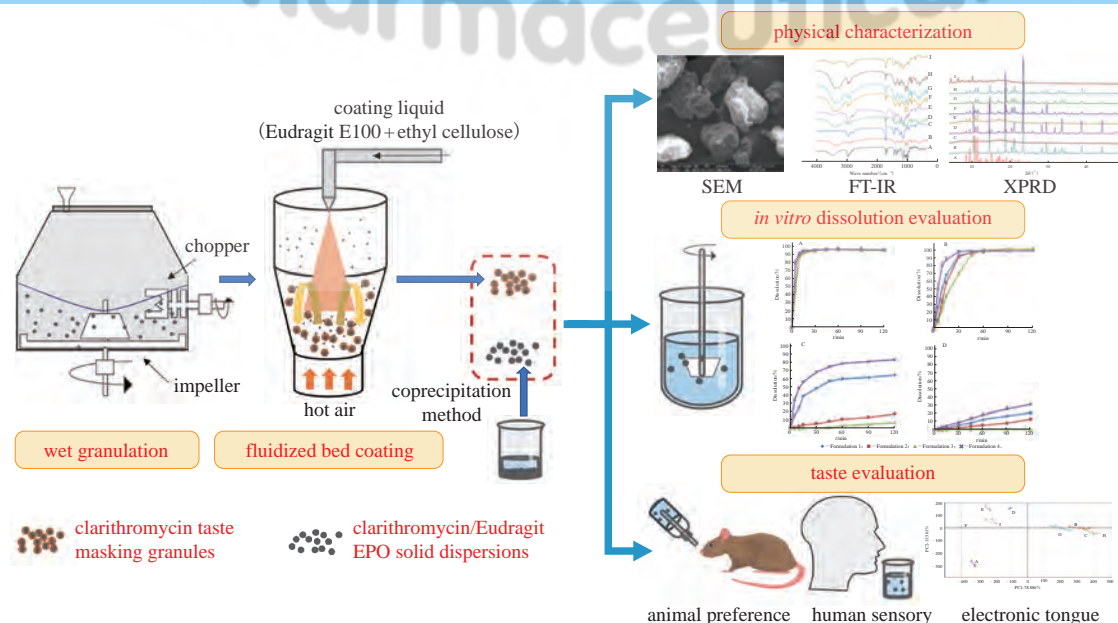


In this research, 6 degradation impurities of papaverine API were founded and synthesized. Related substance 1-4 were synthesized in mild and simplified condition and moderate yield was provided. And the synthesis of IMP-D was optimized in this article as well.

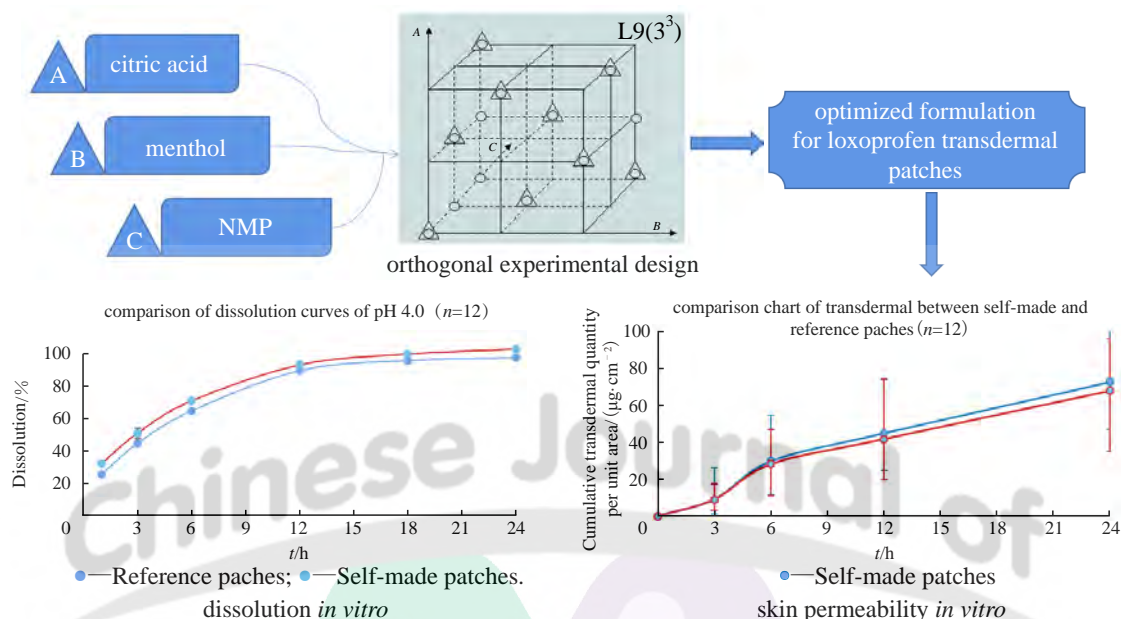
- 1337** 羰基还原酶酶库的构建及其在手性醇制备中的应用……汤佳伟, 陈 浩, 张露文, 张 蕊, 吴海燕, 奕 栋, 张福利, 陈少欣\*  
 Construction of Carbonyl Reductase Enzyme Library and Its Application in Preparation of Chiral Alcohol…TANG J W, CHEN H, ZHANG L W, ZHANG R, WU H Y, YI D, ZHANG F L, CHEN S X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.009



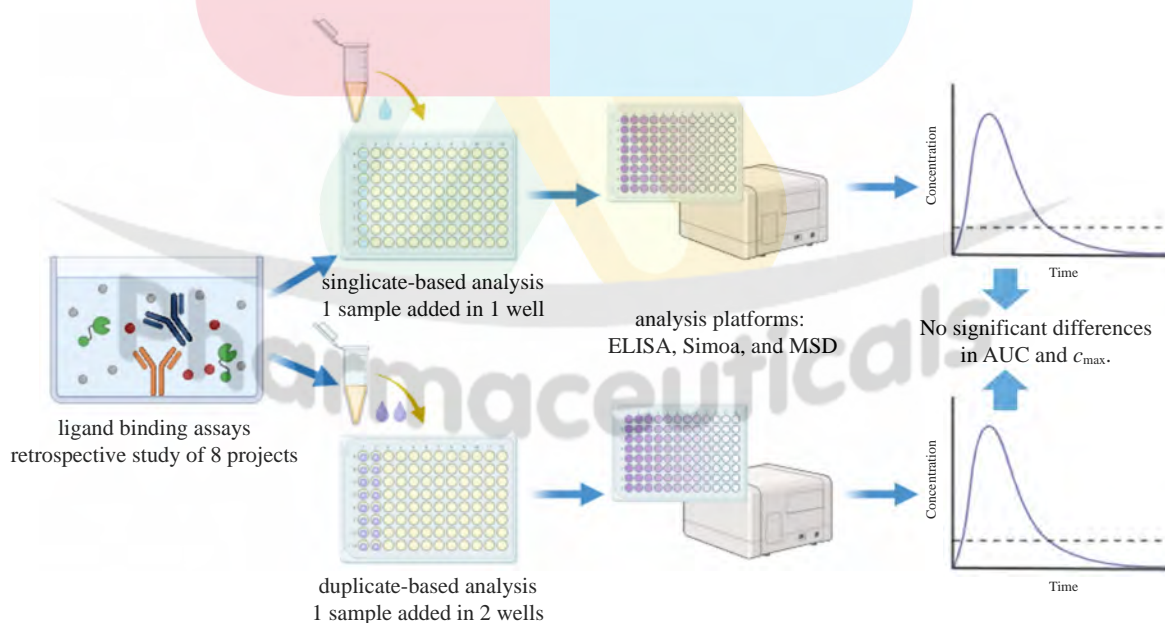
- 1345** 克拉霉素颗粒的掩味工艺及效果评价……吴玉欢, 魏鑫华, 程 劭, 王灿坚\*, 张国松\*  
 Taste Masking Technology and Effect Evaluation of Clarithromycin Granules……WU Y H, WEI X H, CHENG M, WANG C J\*, ZHANG G S\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.010



**1354** 洛索洛芬钠透皮贴剂的研制.....王菊香, 周 达, 孙永强  
Preparation of Loxoprofen Sodium Transdermal Patches.....WANG J X, ZHOU D, SUN Y Q  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.011

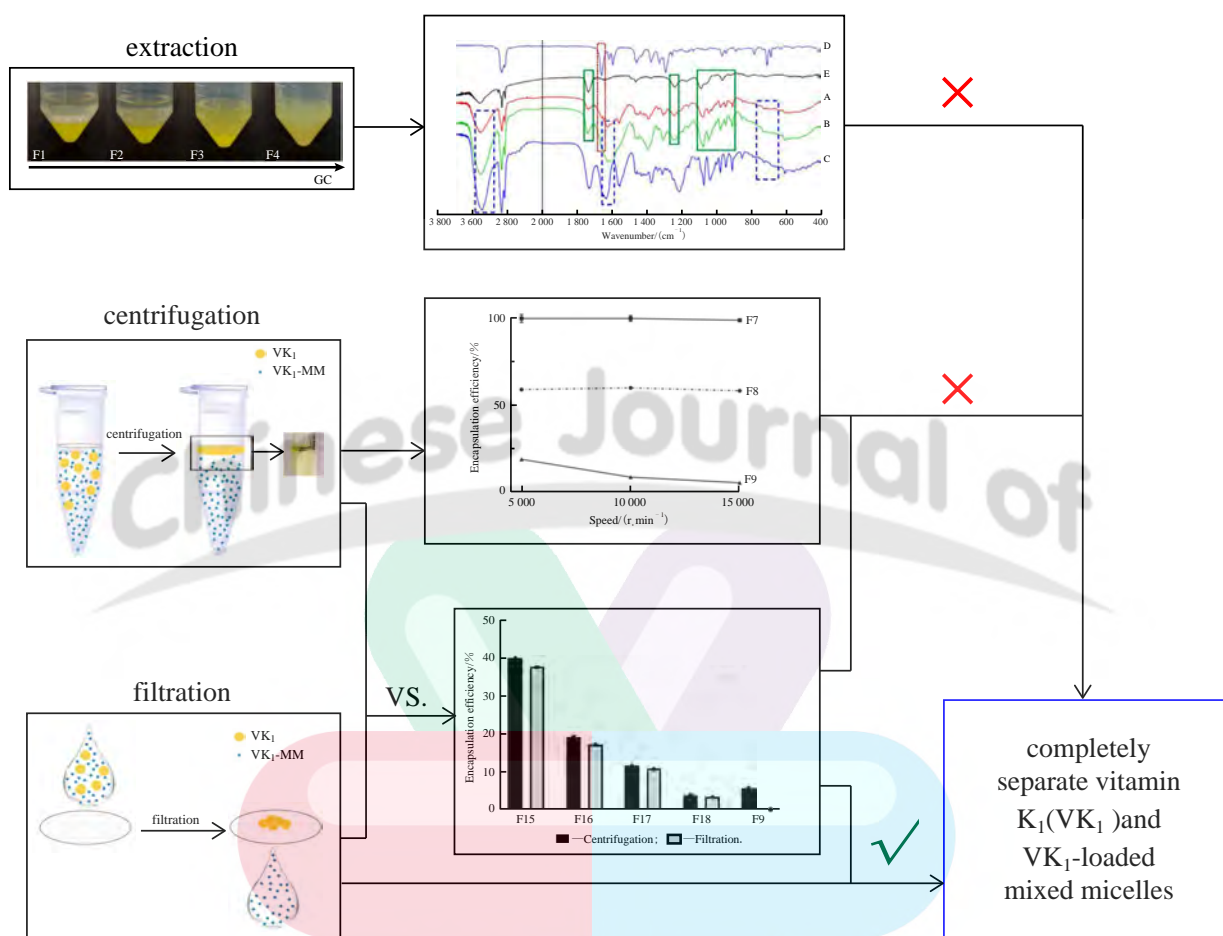


**1360** 在配体结合分析中采用单孔分析方法的回顾性研究.....李 帅, 梅 妮, 张皖晋, 李 刚, 吴 浩, 陈桂良, 魏春敏, 王 莹  
A Retrospective Study on the Application of Singlicate Analysis Method in Ligand Binding Assays  
.....LI S, MEI N, ZHANG W J, LI G, WU H, CHEN G L, WEI C M, WANG Y  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.012

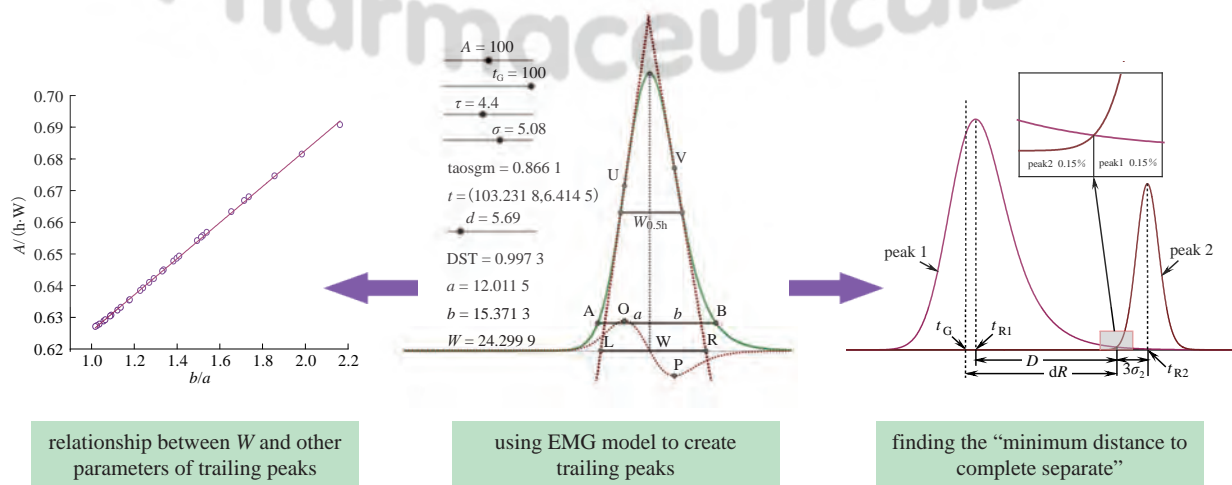


A retrospective study suggests that singlicate-based analysis can be a viable alternative to duplicate-based analysis on the ELISA, Simoa, and MSD analysis platforms when the inter well variability is not more than 5%.

- 1367** 维生素K<sub>1</sub> 混合胶束包封率测定方法的适用性研究.....郭丽珊, 李晰月, 姚成丽, 奚 泉\*  
 Applicability Study of Determination Methods for Encapsulation Efficiency of Vitamin K<sub>1</sub>-loaded Mixed Micelles.....GUO L S, LI X Y, YAO C L, XI Q\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.013



- 1374** 色谱图中拖尾峰峰宽及分离度的新计算方法及其应用.....陈 志, 李倩倩, 孙加燕, 曹 富, 李传响  
 A New Calculation Method for Peak Width and Resolution of Trailing Peaks in Chromatograms and Its Application.....CHEN Z, LI Q Q, SUN J Y, CAO F, LI C X  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.014



- 1382** 人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 《E6(R3): 药物临床试验质量管理规范》修订进展及更新要点.....杨 兰<sup>#</sup>, 马润锰<sup>#</sup>, 王海学, 周 刚, 刘艺迪, 杨志敏\*  
Revision Progress and Key Update Aspects of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6(R3) named Good Clinical Practice.....YANG L<sup>#</sup>, MA R Y<sup>#</sup>, WANG H X, ZHOU G, LIU Y D, YANG Z M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.015

- 1387** 关于除菌滤器在线完整性测试的分析及探讨.....党明安, 曹琳琳, 张勇朝, 陈 珊, 崔艳霞, 潘若文\*  
Analysis and Discussion on Problems Related to On-line Integrity Test of Sterilization Filter.....DANG MA, CAO L L, ZHANG Y C, CHEN S, CUI Y X, PAN R W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.016

- 1391** 2016 至 2020 年美国 FDA 对中国、印度制药企业所发警告信的综合分析.....陈钊铨, 夏逸凡, 李 慧\*  
Comprehensive Analysis of Warning Letters Issued by FDA to Chinese and Indian Pharmaceutical Enterprises: from 2016 to 2020.....CHEN Z Z, XIA Y F, LI H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.017

· 其他 ·

广告索引 (1318)

眼科用药的研究现状 饶 宁, 庞 云, 王军花 (1396)

他汀类降脂药物对心内科疾病治疗的影响 杨雅萌 (1398)

制药工程专业课程体系改革探索 陈纪龙 (1400)

非甾体抗炎药对运动功能修复的影响 申建喜 (1401)

Pharmaceuticals



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2023年第54卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.54 No.9 September 10, 2023

©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	刘文晗	Executive Editor	LIU Wenhao
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
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
期刊运营联系	周晓燕	Operation Manager	ZHOU Xiaoyan
广告发行联系			
电 话	021-62589200×736	Tel	021-62589200×736
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\*120\*zh\*P\*20.00\* \*17\*2023-09

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

ISSN 1001-8255



9 771001 825237

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy

## 2024 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

账 号：00002086885

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

发行部联系：电话 021-62589200×736，电子邮箱 [ouyy@pharmadl.com](mailto:ouyy@pharmadl.com)

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

**《中国医药工业杂志》第十七届编辑委员会**  
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

**名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)**

桑国卫\*

**主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)**

陈芬儿\*

**副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (<sup>△</sup>常务副主任编委)**

陈代杰 <sup>△</sup>	陈桂良	程卯生	胡文浩	潘广成	王浩 <sup>△</sup>
王军志*	杨超	张福利	张贵民	张霁	张万斌
张绪穆	周斌	周伟澄 <sup>△</sup>	朱建伟		

**荣誉编委 (HONORARY MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD)**

白骅	陈凯先*	丁健*	侯惠民*	孔德云	李绍顺
沈竞康	王广基*	吴晓明	杨胜利*	朱宝泉	

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

蔡正艳	常艳	陈芳	陈岚	陈少欣	陈笑艳
程荡	邓卫平	丁锦希	丁杨	董琳	范代娣
方浩	冯军	冯中	傅磊	甘勇	高会乐
古双喜	郭文	何军	何菱	何勤	何严萍
胡海峰	胡又佳	黄则度	黄志红	金拓	黎威
李范珠	李鎬	李建其	李三鸣	刘东飞	刘玲玲
刘育	刘新泳	刘忠	柳红	龙亚秋	卢懿
陆伟根	陆伟跃	罗华菲	罗一斌	吕扬	马璟
倪峰	潘红娟	潘卫三	朴虎日	戚建平	邵奇
邵蓉	沈琦	宋秋玲	苏为科	孙会敏	孙小强
孙逊	汤磊	陶涛	涂家生	涂涛	屠永锐
王冠	王建新	王健	王旻	王全瑞	王彦
王玉成	魏树源	吴传斌	吴彤	吴伟	吴勇
奚泉	杨立荣	杨明	杨苏蓓	杨玉社	殷明
尤启冬	袁运生	张启明	张庆伟	张庆文	张卫东
张馨欣	张英俊	张志荣	张志文	赵临襄	赵庆杰
赵文杰	郑高伟	郑璐侠	郑起平	钟大放	钟为慧
周虎臣	周建平	周一萌	朱建英	朱雪焱	庄春林

\*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

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红, 刘玲玲

运营负责 (Operation Manager): 周晓燕, 徐淳, 黄彩芸

责任编辑 (Editor): 刘玲玲(兼), 王盈, 刘艺楠, 刘文晗, 詹阳

美术编辑 (Art Editor): 陆燕玲, 钱苗苗, 张丽冰

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华

发行负责 (Advertisement Manager): 欧阳怡, 李嘉欣

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

## 盐酸罂粟碱降解有关物质的合成

郑志波<sup>1</sup>, 彭 朋<sup>1</sup>, 李 颖<sup>2</sup>, 胡江渊<sup>3</sup>, 张福利<sup>4</sup>, 赵传猛<sup>4\*</sup>

(1. 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心, 浙江杭州 310014; 2. 复旦大学药学院, 上海 201203; 3. 时森海(杭州)生物制药有限公司, 浙江杭州 311404; 4. 中国医药工业研究总院有限公司, 上海医药工业研究院有限公司, 上海 201203)

**摘要:** 在考察盐酸罂粟碱原料药稳定性的过程中, 经强制降解试验发现了 6 种有关物质, 其中有关物质 1~4 未被各药典收录。以相应的去甲基胺或酸为起始原料, 经缩合、环合、还原、脱氢 4 步反应, 分别可得罂粟碱中 4 个甲氧基分别脱去 1 个甲基的产物: 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羟基-7-甲氧基异喹啉(有关物质 1)、1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-7-羟基异喹啉(有关物质 2)、1-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基异喹啉(有关物质 3)、1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-6,7-二甲氧基异喹啉(有关物质 4)。另外合成了《欧洲药典》收录的(6,7-二甲氧基异喹啉-1-基)-(3,4-二甲氧基苄基)甲酮(IMP-D)和(6,7-二甲氧基异喹啉-1-基)-(3,4-二甲氧基苄基)甲醇(IMP-B)。这 6 个化合物均经 <sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 和 HRMS 确证结构。

**关键词:** 盐酸罂粟碱; 强制降解; 有关物质

中图分类号: TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2023)09-1330-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2023.09.008

## Synthesis of Impurities from Degradation of Papaverine Hydrochloride

ZHENG Zhibo<sup>1</sup>, PENG Peng<sup>1</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, HU Jiangyuan<sup>3</sup>, ZHANG Fuli<sup>4</sup>, ZHAO Chuanmeng<sup>4\*</sup>

(1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203; 3. Shisenhai (Hangzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 311404; 4. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203)

**ABSTRACT:** In the process of stability investigation of papaverine hydrochloride, 6 compounds were founded in forced degradation experiment. Among them, the related substances 1 – 4 were not indexed in pharmacopoeias. 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6-hydroxy-7-methoxyisoquinoline (related substance 1), 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6-methoxy-7-hydroxyisoquinoline (related substance 2), 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (related substance 3), and 1-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (related substance 4) were obtained via condensation, cyclization, reduction and dehydrogenation with the corresponding demethylamine or acid as starting materials. Besides, two compounds, as the impurities indexed in European pharmacopoeia, (6,7-dimethoxy-1-isoquinolyl)-(3,4-dimethoxyphenyl) ketone (IMP-D) and (6,7-dimethoxy-1-isoquinoline)-(3,4-dimethoxyphenyl) methanol (IMP-B) were synthesized. The structures of these 6 compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HRMS.

**Key Words:** papaverine hydrochloride; forced degradation; related substance

盐酸罂粟碱 (papaverine hydrochloride, 图 1), 化学名 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基异喹

啉盐酸盐, 由法国 Sanofi 公司于 1978 年研发上市, 广泛用于治疗心、脑和外周血管痉挛导致的缺血, 以及胆、肾或胃肠道等内脏的痉挛。其主要作用机制是抑制环核苷酸磷酸二酯酶 (CNP) 来增加细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 的浓度, 从而产生平滑肌松弛效应<sup>[1]</sup>, 疗效好且无明显不良反应, 在临床中广泛应用。

收稿日期: 2022-12-19

作者简介: 郑志波 (1998—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 药物化学。

通信作者: 赵传猛 (1982—), 男, 研究员, 主要从事药物合成工艺研究。

E-mail: hotcmeng@163.com



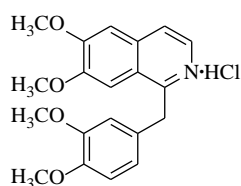


图1 盐酸罂粟碱的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of Papaverine Hydrochloride

盐酸罂粟碱在《美国药典》(USP 41 NF 36)、《欧洲药典》(第9版)、《英国药典》(2021年版)以及《中华人民共和国药典》(2022年版)中均有收录。仅《欧洲药典》和《英国药典》对其有关物质有详细记载,且报道的有关物质相同(图2)。已有文献中仅王瑶等<sup>[2]</sup>对盐酸罂粟碱注射液的有关物质进行过研究。因此,本研究对盐酸罂粟碱原料药进行强制降解试验,鉴定反应中产生的有关物质,以丰富、完善药物的稳定性研究,对用药安全具有重要意义。

将盐酸罂粟碱原料药加至5%双氧水溶液中,加热至90℃反应4h,取反应液经HPLC检测[HPLC归一化法:色谱柱 Symmetry C<sub>8</sub> 柱(4.6 mm×150 mm, 3.5 μm);流动相 A 为3.4 g/L 磷酸氢二钾(pH 为3.5)和乙腈(体积比95:5),B 为甲醇,梯度洗脱(0—5 min, A 85%; 5—25 min, A 85%—70%; 25—35 min, A 70%; 35—40 min, A 70%—35%; 40—45 min, A 35%; 45—50 min,

A 85%);柱温 45℃;检测波长 238 nm;流速 1.0 mL/min;进样量 5 μL],所得图谱如图3所示。将欧洲药典中收录的 IMP-A ~ IMP-F 与反应液在同一 HPLC 条件下进行比对研究,观察到反应液中有少量 IMP-B 与 IMP-D,对应保留时间分别为 17.26 与 41.18 min(罂粟碱保留时间 21.31 min);此外有 2 个含量在 0.5% 以上的主要降解杂质,保留时间分别为 13.17 与 15.62 min。

将所得主要降解杂质经柱色谱分离,得到保留时间分别为 13.17、13.66、14.52 和 15.62 min 的有关物质 1~4 混合物。经 LC-MS 检测,4 种有关物质的相对分子质量均为 325。结合罂粟碱的结构推测,罂粟碱在酸性强氧化条件下,结构中的 4 个甲氧基会发生去甲基化反应,产生 4 个有关物质,结构如图4所示。

为进一步加强盐酸罂粟碱的质量控制,本研究合成了上述6种有关物质,以提供质控对照品。其中,有关物质 1~4 的合成方法报道较少。

专利<sup>[3]</sup>报道了酶法催化合成有关物质 1 的方法,需耗时 15 h 对含有目标基因片段的大肠埃希菌 BL21(DE3) 进行诱导,反应转化率为 55%,未报道实际收率。

有关物质 2 有 3 条合成路线。路线一:RAE 等<sup>[4]</sup>以香兰醛为起始原料,经 4 步反应得 β-取代

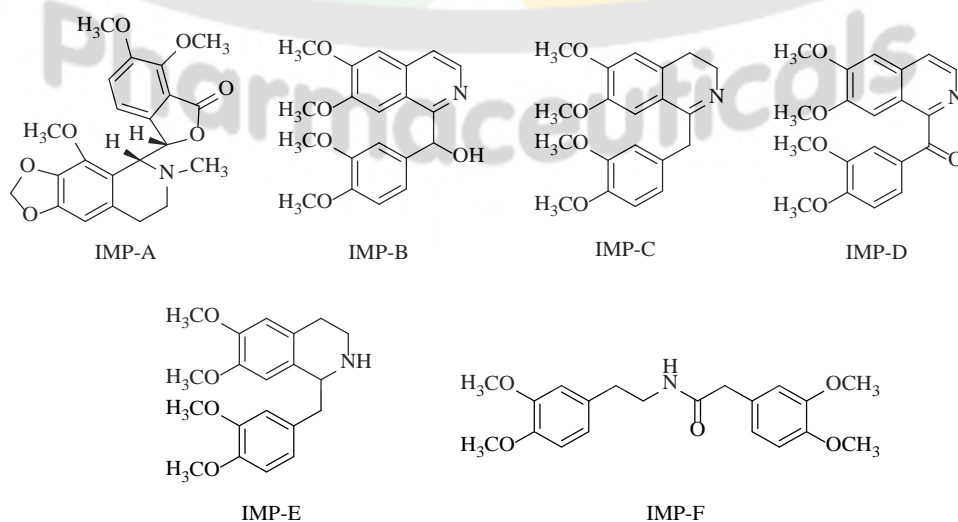


图2 药典收录的盐酸罂粟碱有关物质的化学结构

Fig.2 Chemical Structures of the Related Substances of Papaverine Hydrochloride in Pharmacopoeias

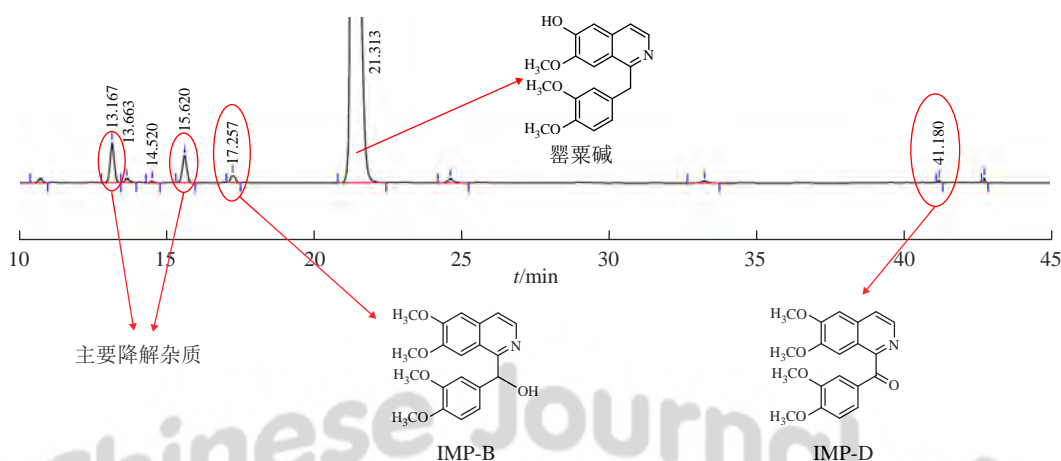


图3 盐酸罂粟碱反应液的 HPLC 图谱

Fig.3 HPLC Chromatogram of Papaverine Hydrochloride Reaction Liquid

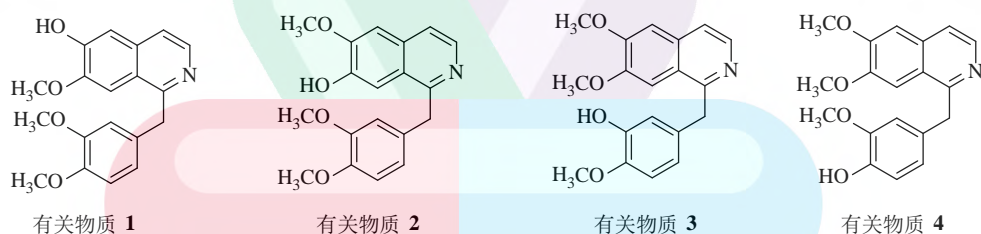


图4 有关物质 1~4 的化学结构

Fig.4 Chemical Structures of the Related Substance 1 - 4

苯乙胺类化合物,与酰氯反应后再经环合、浓盐酸脱苄得有关物质 2,总收率为 16%。路线二: BROCHMANN-HANSEN 等<sup>[5]</sup>以  $\beta$ -取代苯乙胺类化合物为起始原料,与酰氯反应后再经环合、浓盐酸脱苄得有关物质 2,未报道收率。路线三: LEE 等<sup>[6]</sup>以相应的胺跟酸经脱水缩合、环合、芳构化等反应,得有关物质 2,总收率为 21%。路线一和二所需的关键原料  $\beta$ -取代苯乙胺类化合物为非商业化产品,合成需硝基甲烷、氢化铝锂等危险试剂;路线三的芳构化步骤需四氢化萘为溶剂,价格高昂,且反应需在 180 °C 条件下进行。

有关物质 3 与 4 的合成路线已有报道。MELZER 等<sup>[7]</sup>采用相应的异喹啉和醛为起始原料,将异喹啉制成类格氏试剂后与醛发生加成反应,室温下反应 16 h 可得 (6,7-二甲氧基异喹啉-1-基)-(3-甲基-4-苄氧基苯基)甲醇中间体,再经钨炭脱苄

基、脱苄 (6 d) 得有关物质 3,总收率约 40%,主要缺点是脱苄反应耗时长。BUCHS 等<sup>[8]</sup>以 *N*-去甲基番荔枝碱为起始原料,经钨炭芳构化、重氮甲烷甲基化反应后得到有关物质 3,总收率为 28%。其起始物料 *N*-去甲基番荔枝碱价格昂贵,成本较高。BROSSI 等<sup>[9]</sup>以罂粟碱为起始物料,在浓氢溴酸作用下强行脱去甲基得有关物质 3 和有关物质 4 (1 : 1) 混合物,总收率为 31%;该路线未得到有关物质 3 或有关物质 4 的纯品。ZHANG 等<sup>[10]</sup>报道的合成路线与 RAE 等<sup>[4]</sup>、BROCHMANN-HANSEN 等<sup>[5]</sup>报道的路线相似,采用  $\beta$ -取代苯乙胺类化合物与对应的苯乙酸经脱水缩合、环合等步骤得有关物质 4,总收率 26%;同样,关键物料  $\beta$ -取代苯乙胺类化合物需自行合成。

本研究选用已商品化的相应去甲基胺和酸为起始原料,无需高温、无需脱苄,经条件温和的反应

即可得到目标产物, 具体合成路线如下。

有关物质 **1** 或 **2** 的合成, 以对应的苯乙胺衍生物 (**5** 或 **6**) 为起始原料, DCM 为溶剂, 在碳酸氢钠为缚酸剂条件下与 3,4-二甲氧基苯乙酰氯 (**7**) 反应缩合生成酰胺中间体 (**8** 或 **9**), 再经三氯氧磷作用闭环得对应的二氢异喹啉 (**10** 或 **11**) (图 5)。由于二氢罂粟碱类似物在碱性条件下易与氧气反应生成氧化杂质, 因此二氢异喹啉在碱性条件下形成游离态时需氮气保护, 且操作时间需短<sup>[11]</sup>。另外, 所用碱的碱性不能太强, 以避免化合物中羟基形成的酚盐类化合物溶于水相中, 造成收率损失。游离时采用弱碱碳酸氢钠, 实际操作中发现有机相与水相均有二氢异喹啉中间体, 水相经多次萃取后仍有残留, 收率有较大损失; 采用氢氧化钠游离、同时用硼氢化钠还原的优化条件, 可得到较为稳定的四氢异喹啉中间体 (**12** 或 **13**), 再经雷尼镍脱氢得到有关物质 **1** 或 **2**, 路线总收率为 40%~55%。

有关物质 **3** 或 **4** 的合成, 由于采用的苯乙酸上含有羟基, 在将其制备成酰氯的过程中羟基也会发生反应, 因此本研究参考文献<sup>[12]</sup>的方法, 以 3,4-二甲氧基苯乙胺 (**14**) 与对应苯乙酸 (**15** 或 **16**) 为起始原料, 在 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 的作用下缩合形成酰胺中间体 (**17** 或 **18**), 再经三氯氧磷环合形成二氢异喹啉 (**19** 或 **20**), 经氢氧化钠游离、同时硼氢化钠还原的优化

条件, 得到四氢异喹啉中间体 (**21** 或 **22**), 再经雷尼镍脱氢得到有关物质 **3** 或 **4** (图 6), 总收率 45%~60%。

IMP-D 的常见合成方法<sup>[13]</sup>是以二氢罂粟碱为起始原料, 经氧化、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 芳构化后获得, 总收率为 48%。本研究以罂粟碱为起始原料, 通过氧气光照试验一步即可制备 IMP-D (图 7), 收率 35%~40%。

IMP-B 的制备则参考文献<sup>[13]</sup>, IMP-D 经硼氢化钠还原即可得到 (图 7), 收率 85%~90%。

## 实验部分

### 1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羟基-7-甲氧基异喹啉 (有关物质 **1**)

将 **5** (1.00 g, 4.91 mmol) 加至 DCM (5 mL) 中, 于冰浴条件下滴加碳酸氢钠 (0.91 g, 10.80 mmol) 水溶液 (10 mL), 冰浴下搅拌 0.5 h, 滴加 **7** (1.26 g, 5.89 mmol) 的 DCM 溶液 (5 mL), 室温反应 4 h, TLC [展开剂: DCM 和甲醇 (体积比 20 : 1)] 监测反应。反应液静置分层, 水相用 DCM (5 mL) 萃取, 有机相合并后用饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 经柱色谱 [洗脱剂: DCM 和甲醇 (体积比 100 : 1)] 纯化, 得淡黄色油状液体 **8** (1.66 g, 97.65%)。待下一步备用。

将 **8** (1.66 g, 4.80 mmol) 加至 50 mL 茄形瓶中, 再加入乙腈 (10 mL), 常温滴加三氯氧磷 (0.74 g,

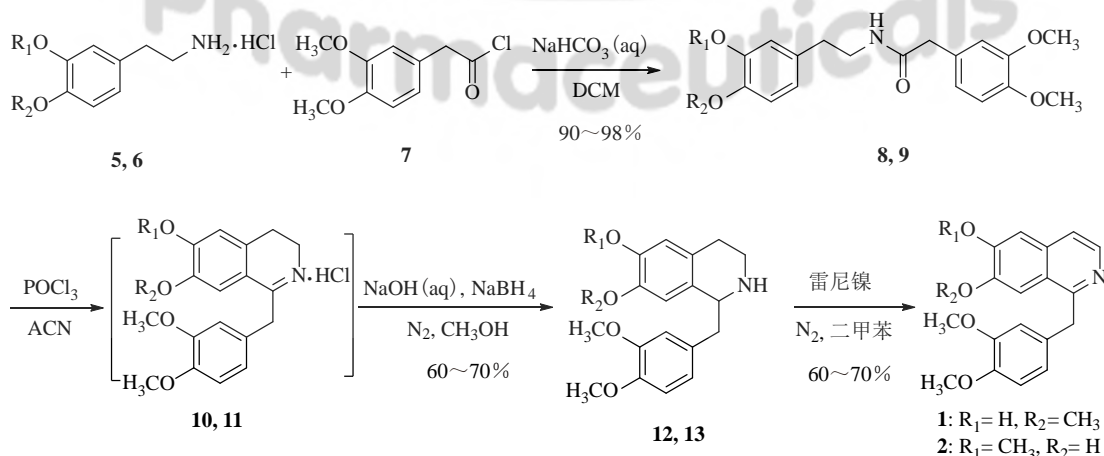


图 5 有关物质 **1** 或 **2** 的合成路线

Fig.5 Synthetic Route of the Related Substance **1** or **2**

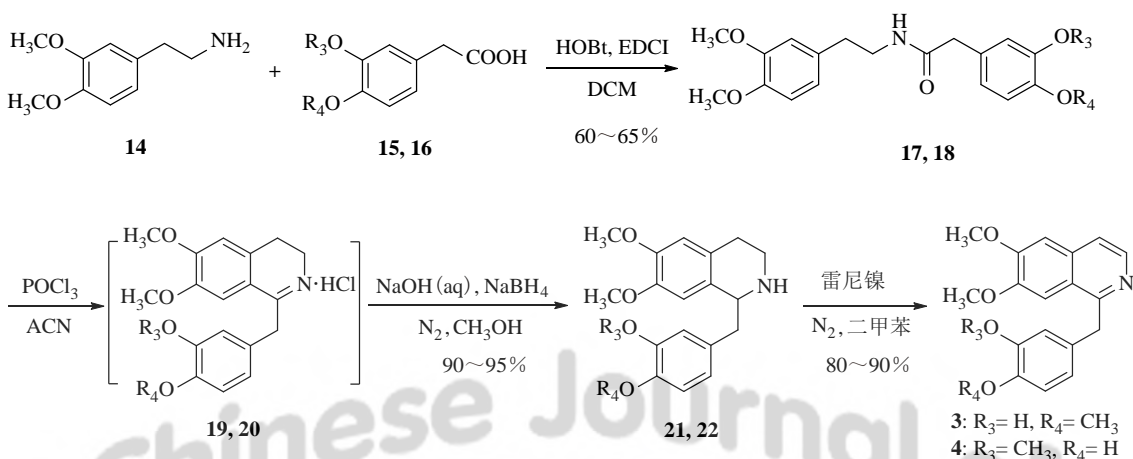


图 6 有关物质 3 或 4 的合成路线

Fig.6 Synthetic Route of the Related Substance 3 or 4

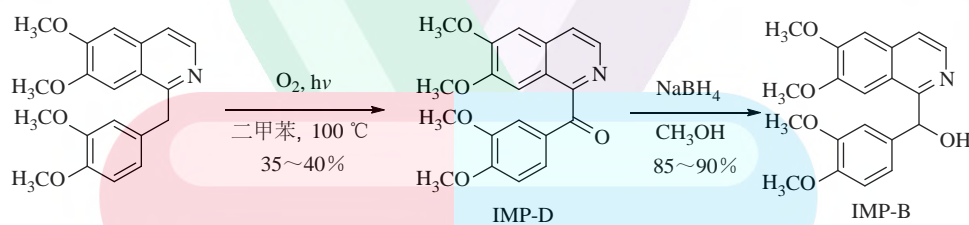


图 7 IMP-B 与 IMP-D 的合成路线

Fig.7 Synthetic Route of IMP-B and IMP-D

4.81 mmol), 滴毕升温至回流反应 3 h, TLC(条件同上)监测反应。反应液减压蒸除溶剂, 剩余物溶于甲醇(10 mL)中, 移至 50 mL 三口烧瓶。氮气保护下依次滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液(9.6 mL)、1 mol/L 硼氢化钠溶液(4.8 mL), 滴毕反应 4 h, TLC(条件同上)监测反应。反应液减压蒸除溶剂, 剩余物用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6~7, 用二氯甲烷(10 mL)萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂, 经柱色谱[洗脱剂: DCM 和甲醇(体积比 60:1)]纯化, 得白色粉末状固体 **12**(1.08 g, 68.35%), 待用。

将 **12**(1.08 g, 3.28 mmol)、二甲苯(10 mL)和雷尼镍(0.32 g)加至 25 mL 茄形瓶中, 氮气保护下于 130 °C 反应 12 h, TLC(条件同上)监测反应。过滤, 滤液减压浓缩, 经柱色谱[洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯(体积比 1:1)]纯化, 得淡黄色粉末

固体有关物质 **1**(0.71 g, 66.36%), 总收率 44.3%, 纯度 97.28% (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同, 相对保留时间 0.698)。mp 178.7~180.3 °C (文献<sup>[5]</sup>: 165~167 °C)。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.31(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.38(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.82(d, *J*=1.8 Hz, 1H), 6.79(dd, *J*=7.8、1.8 Hz, 1H), 6.75(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.75(s, 3H); <sup>13</sup>C NMR(150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.76, 149.62, 149.05, 148.11, 147.57, 140.34, 134.00, 132.15, 122.77, 120.46, 118.84, 111.87, 111.19, 108.73, 103.88, 55.86, 55.81, 41.91; HR-MS(*m/z*): 326.139 0[M+H]<sup>+</sup>。

**1-(3,4-二甲氧基苄基)-6-甲氧基-7-羟基异喹啉** (有关物质 **2**)

以 **6** 为起始原料, 同有关物质 **1** 制备方法制得白色粉末状固体有关物质 **2**(1.02 g, 83.19%), 总



收率 53.1%，纯度 99.34 (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.658)。mp 168.6 ~ 169.6 °C (文献<sup>[5]</sup>: 165 ~ 167 °C)。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J*=7.8、1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.80, 150.63, 148.92, 147.48, 146.53, 139.58, 133.31, 131.77, 123.50, 120.55, 119.13, 111.90, 111.21, 107.72, 104.89, 56.13, 55.83, 55.80, 41.05; HR-MS (*m/z*): 326.139 2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 1-(3-羟基-4-甲氧基苄基)-6,7-二甲氧基异喹啉 (有关物质 3)

将化合物 **15** (2.00 g, 10.98 mmol)、EDCI (2.74 g, 14.27 mmol) 和 HOBt (1.93 g, 14.27 mmol) 依次加至 50 mL 三口烧瓶中，冰浴条件下溶于无水 DCM (20 mL) 中，氮气保护下滴加 **14** (2.09 g, 11.53 mmol) 的 DCM 溶液 (4 mL)，滴毕常温反应 12 h，TLC (条件同上) 监测反应。反应液静置分层，有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL×2)、1 mol/L 盐酸 (20 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱 [洗脱剂: DCM 和甲醇 (体积比 100 : 1)] 纯化，得橙黄色固体 **17** (2.28 g, 60.16%)，待用。

将 **17** (2.28 g, 6.60 mmol) 和乙腈 (15 mL) 加至 50 mL 茄形瓶中，常温滴加三氯氧磷 (1.01 g, 6.60 mmol)，滴毕升温至回流，反应 3 h，TLC (条件同上) 监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物溶于甲醇 (15 mL)，移至 50 mL 三口烧瓶中。氮气保护下依次滴加 2 mol/L 氢氧化钠溶液 (13.2 mL)、1 mol/L 硼氢化钠溶液 (6.6 mL)，滴毕反应 4 h，TLC (条件同上) 监测反应。反应液减压蒸除溶剂，剩余物用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6 ~ 7，用 DCM (15 mL) 萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后减压蒸除溶剂，经柱色谱 [洗脱剂: DCM 和甲醇 (体积比 60 : 1)] 纯化，得淡黄色泡沫状固体 **21** (2.03 g, 93.55%)，待用。

将 **21** (2.03 g, 6.16 mmol)、二甲苯 (20 mL) 和雷尼镍 (0.61 g) 加至 50 mL 茄形瓶中，氮气保护下于 130 °C 反应 12 h，TLC (条件同上) 监测反应。过滤，滤液减压浓缩，经柱色谱 [洗脱剂: 正己烷和乙酸乙酯 (体积比 1 : 1)] 纯化，得白色粉末状固体有关物质 **3** (1.71 g, 85.07%)，总收率 47.9%，纯度 98.70% (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.750)。mp 175.2 ~ 175.4 °C (文献<sup>[5]</sup>: 179 ~ 182 °C)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.72 ~ 6.75 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157.90, 152.66, 149.94, 146.24, 145.60, 140.56, 133.64, 132.85, 123.09, 119.81, 118.82, 115.15, 111.03, 105.31, 104.54, 56.13, 56.03, 56.00, 41.88; HR-MS (*m/z*): 326.139 4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 1-(3-甲氧基-4-羟基苄基)-6,7-二甲氧基异喹啉 (有关物质 4)

以 **16** 为起始原料，同有关物质 **3** 制备方法制得白色粉末状有关物 **4** (2.03 g, 84.21%)，总收率 56.9%，纯度 98.11% (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同，相对保留时间 0.634)。mp 166.5 ~ 167.3 °C (文献<sup>[5]</sup>: 165 °C)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 ~ 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.03, 152.60, 149.93, 146.91, 144.35, 140.98, 133.61, 131.57, 123.07, 121.31, 118.86, 114.41, 111.27, 105.38, 104.41, 56.13, 55.99, 55.92, 42.40; HR-MS (*m/z*): 326.136 2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### (6,7-二甲氧基异喹啉-1-基)-(3,4-二甲氧基苄基)甲酮 (IMP-D)

将罂粟碱 (2 g, 5.90 mmol，本实验室合成<sup>[13]</sup>) 加至 25 mL 三口瓶中，加入二甲苯 (10 mL)，于 100 °C 光照通氧加热反应 72 h，TLC [展开剂: 石

油醚和乙酸乙酯 (体积比 1 : 1) ] 监测反应。反应液减压蒸除溶剂, 剩余物经柱色谱 [ 洗脱剂: DCM 和甲醇 (体积比 100 : 1) ] 纯化, 得白色粉末状固体 IMP-D (0.81 g, 38.94%), 纯度 99.00% (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同, 相对保留时间 1.949)。mp : 209.6 ~ 210.1 °C (文献<sup>[7]</sup>: 206 ~ 208 °C)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.43 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dd, *J*=8.4、2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.07, 153.89, 153.82, 153.26, 151.09, 149.12, 140.16, 134.02, 130.03, 126.97, 122.93, 121.32, 112.02, 110.03, 104.92, 104.16, 56.20, 56.18, 56.15, 56.10; HR-MS (*m/z*): 326.133 4[M+H]<sup>+</sup>。

#### (6,7-二甲氧基异喹啉-1-基)-(3,4-二甲氧基苯基) 甲醇 (IMP-B)

将 IMP-D (0.5 g, 1.41 mmol)、甲醇 (5 mL) 和硼氢化钠 (0.11 g, 2.81 mmol) 加至 25 mL 单口瓶中, 搅拌反应 2 h, TLC (条件同化合物 IMP-D) 监测反应。反应液减压蒸除溶剂, 剩余物中加入水 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 用 1 mol/L 盐酸调至 pH 6 ~ 7, 静置分液, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 剩余物经柱色谱 [ 洗脱剂: DCM 和甲醇 (体积比 80 : 1) ] 纯化, 得淡黄色粉末状固体 IMP-B (0.45 g, 89.4%), 纯度 97.04% (HPLC 条件与强制降解反应液的检测条件相同, 相对保留时间 0.828)。mp : 133.0 ~ 134.2 °C (文献<sup>[7]</sup>: 135 ~ 137 °C)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.39 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (dd, *J*=8.0、2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 156.70, 152.83, 149.99, 149.48, 148.91, 139.00, 136.36, 133.68, 121.10, 120.35, 119.95, 111.11, 110.76, 105.39, 103.40, 72.73, 56.16, 56.02, 55.96, 55.94; HR-MS (*m/z*): 356.148 9[M+H]<sup>+</sup>。

#### 参考文献:

- [1] GAO Y J, STEAD S, LEE R M. Papaverine induces apoptosis in vascular endothelial and smooth muscle cells [J]. *Life Sci*, 2002, **70** (22): 2675-2685.
- [2] 王 瑶, 陆益红, 孟长虹, 等. 盐酸罂粟碱注射液含量测定及有关物质研究[J]. *药物分析杂志*, 2011, **31** (9): 6.
- [3] 刘吉华, 沈 辰, 赵万里. 一种6-*O*-去甲罂粟碱的生物催化制备方法: 中国, 109022515B [P]. 2018-06-15.
- [4] RAE I D, SIMMONDS P M. The structure of papaverine in solution as determined by <sup>1</sup>H nuclear magnetic relaxation methods [J]. *Aust J Chem*, 1987, **40**: 915-923.
- [5] BROCHMANN-HANSEN E, HIRAI K. Opium alkaloids VII. isolation of a new benzyloquinoline alkaloid. Synthesis and NMR studies of papaveroline trimethyl ethers [J]. *J Pharm Sci*, 1968, **57** (6): 940-943.
- [6] LEE K H, SOINE T O. Synthesis of (±)-norargemonine [J]. *J Pharm Sci*, 1968, **57** (11): 1922-1926.
- [7] MELZER B, BRACHER F. A divergent approach to benzyloquinoline-type and oxoaporphine alkaloids via regioselective direct ring metalation of alkoxy isoquinolines [J]. *Org Biomol Chem*, 2015, **13** (28): 7664-7672.
- [8] BUCHS P, BROSSI A. Aromatization of 1-benzyltetrahydroisoquinolines: racemization of (-)-(*S*)-(N-nor)-reticuline [J]. *Helv Chim Acta*, 1981, **64** (3): 681-686.
- [9] BROSSI A, TEITEL S, *et al.* Selective *O*-demethylation of papaverine [J]. *J Org Chem*, 1970, **35** (5): 1684-1687.
- [10] ZHANG Z B, LU X X, XU J B, *et al.* Synthesis and *in vitro* evaluation of new analogues as inhibitors for phosphodiesterase 10A [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46** (9): 3986-3995.
- [11] ZHU R H, XU Z L, DING W, *et al.* Efficient and practical syntheses of enantiomerically pure (*S*)-(-)-norcryptostyline I, (*S*)-(-)-norcryptostyline II, (*R*)-(+)-salsolidine and (*S*)-(-)-norlaudanidine via a resolution-racemization method [J]. *Chin J Chem*, 2014, **32** (10): 1039-1048.
- [12] HELMUT S, MARIANA S, ELENA G. Diphenethylamin derivatives which are inter alia useful as analgesics and method for their production: WO 2016156396 [P]. 2016-06-10.
- [13] YU W S, WU Z N, QIU Z F, *et al.* One-pot synthesis of papaverine hydrochloride and identification of impurities [J]. *Russ J Org Chem*, 2020, **56** (7): 1295-1299.