

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:

经口吸入药物生物等效性研究的科学基础与法规挑战

周璇, 喻勇, 侯曙光



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



9

2021年9月

第52卷

Vol.52 No.9

中国医药工业杂志

二〇二一年

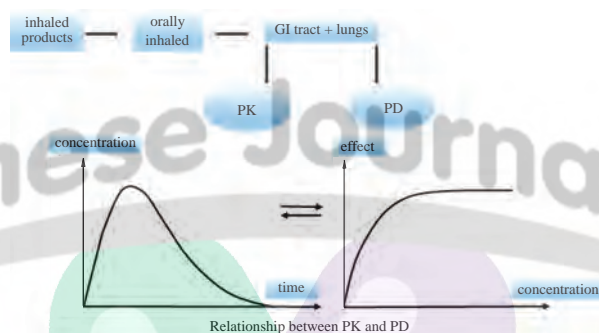
第五十二卷

第九期

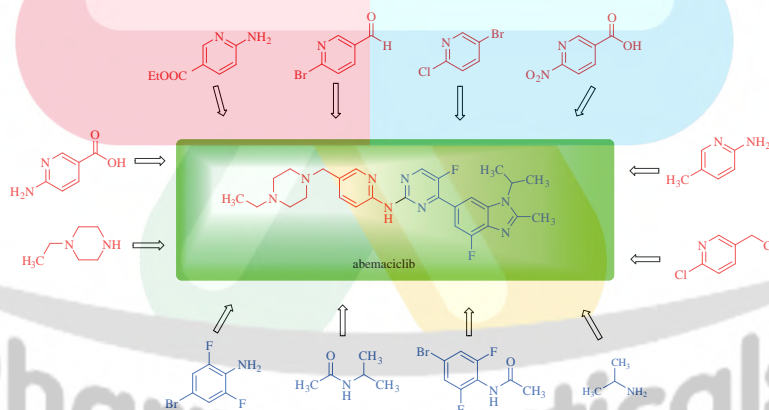
第1131-1268页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

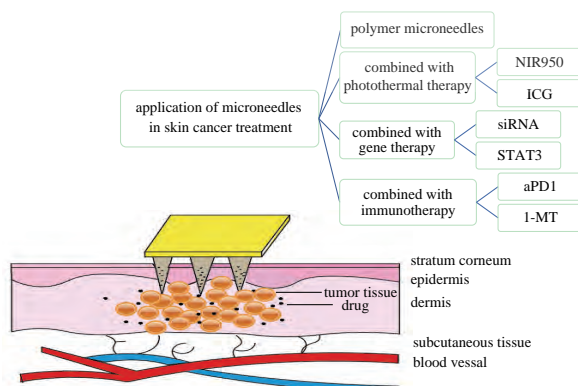
- 1131** 经口吸入药物生物等效性研究的科学基础与法规挑战.....周 璇, 喻 勇, 侯曙光*
Scientific Rationale and Regulatory Challenges for Bioequivalence Study of Orally Inhaled Drug
Products.....ZHOU X, YU Y, HOU S G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.001



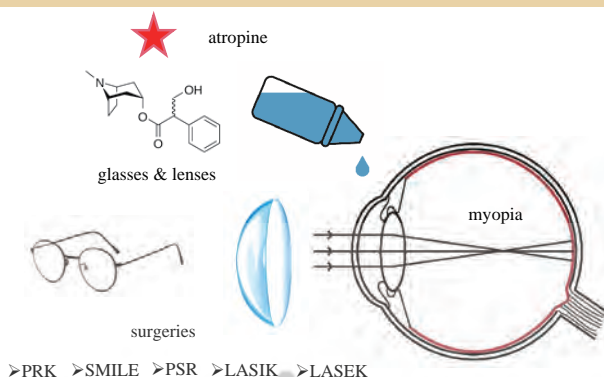
- 1142** 阿贝西利的合成研究进展.....李瑞鹏, 夏广新, 赵建宏*, 谢建树, 邓卫平
Progress in Synthesis of Abemaciclib.....LI R P, XIA G X, ZHAO J H*, XIE J S, DENG W P
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.002



- 1154** 微针在皮肤癌治疗方面的研究进展.....魏 微, 赵 锋*, 马银玲, 张淑珍, 杜 青
Research Progress of Microneedles in Skin Cancer Treatment.....
.....WEI W, ZHAO F*, MA Y L, ZHANG S Z, DU Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.003

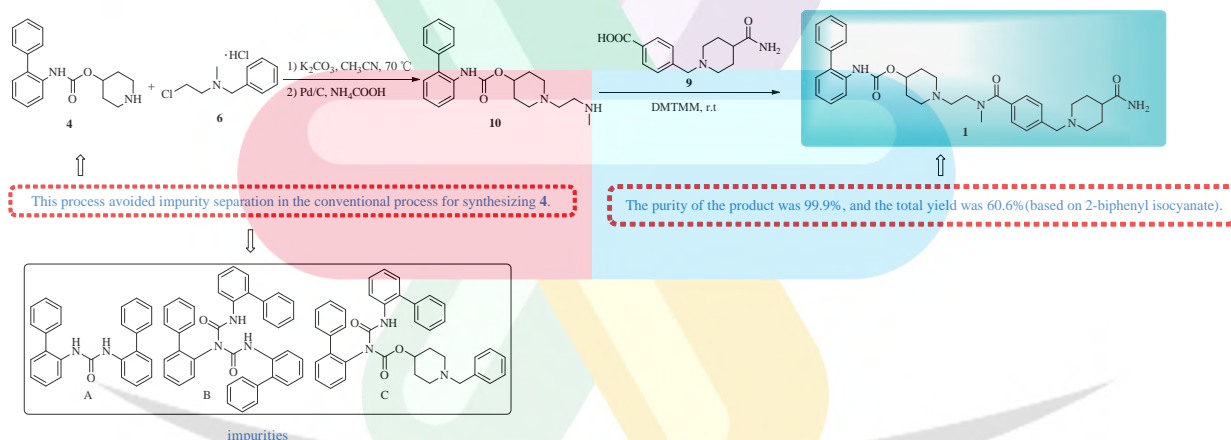


- 1161** 阿托品治疗近视研究进展.....樊星砚, 熊 殷, 王亦凡, 姚晟瑜, 魏 刚*
 Advances in the Treatment of Myopia with Atropine.....
FAN X Y, XIONG Y, WANG Y F, YAO S Y, WEI G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.004



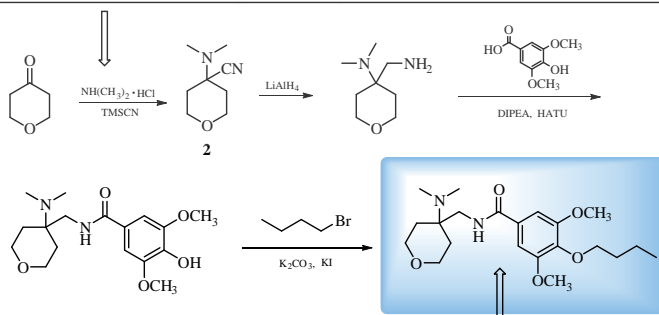
· 研究论文 (Paper) ·

- 1169** 雷芬那辛的合成工艺优化.....张乃华, 鲍广龙, 高 鹏, 张 琛, 张贵民*
 Improved Synthetic Process of Revafenacin.....
ZHANG N H, BAO G L, GAO P, ZHANG C, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.005



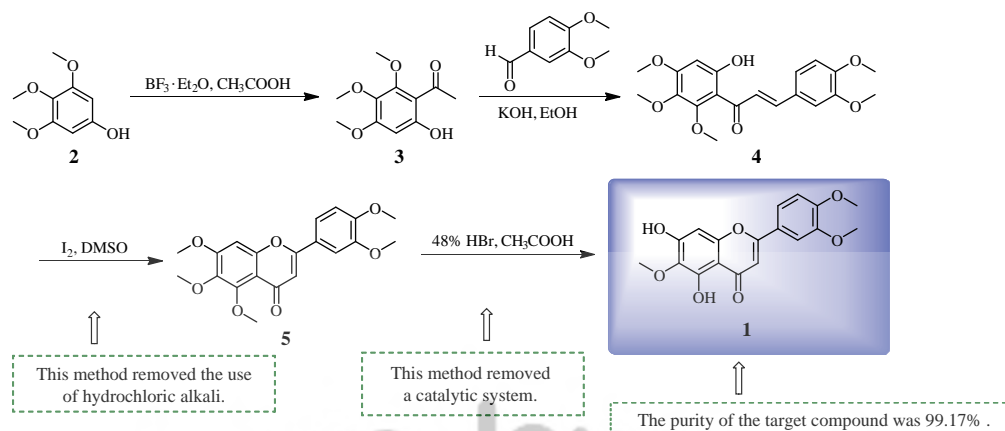
- 1174** 新型镇痛药opiranserin 的合成工艺研究.....段晨昕, 薛云林, 李子颖, 张桂森, 陈 寅*
 Synthetic Process of a New Type of Analgesic Drug Opiranserin.....
DUAN C X, XUE Y L, LI Z Y, ZHANG G S, CHEN Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.006

The compound 2 was prepared by using trimethylcyanosilane instead of potassium cyanide.

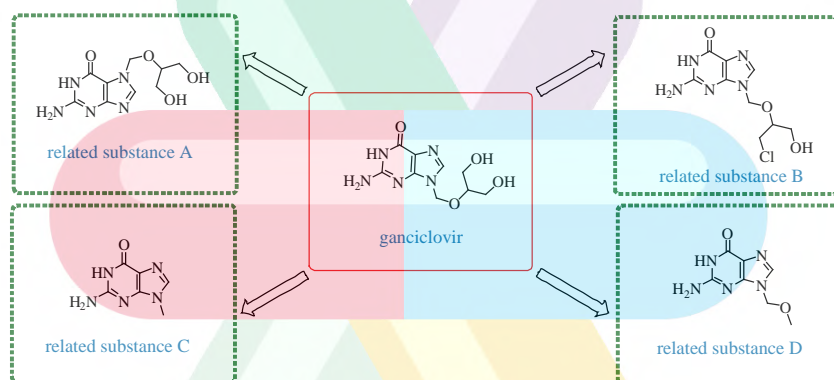


The total yield of the target compound was 65.6%.

- 1177** 异泽兰黄素的合成工艺改进.....贾亚文, 王 倩, 胡亚杰, 王紫婷, 宋伟国*
Improved Synthetic Process of Eupatilin.....JIA Y W, WANG Q, HU Y J, WANG Z T, SONG W G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.007

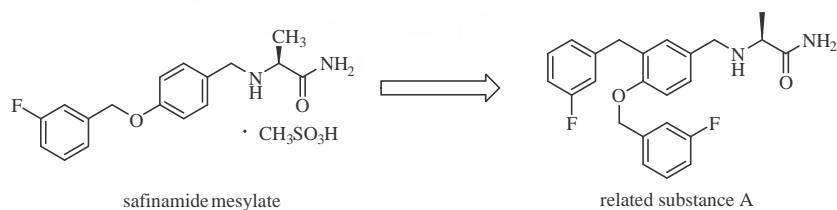


- 1181** 更昔洛韦有关物质的合成.....陈 恬, 王后勇, 王健峰, 王家洪, 罗邦德*
Synthesis of the Related Substances of Ganciclovir.....CHEN T, WANG H Y, WANG J F, WANG J H, LUO B D*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.008



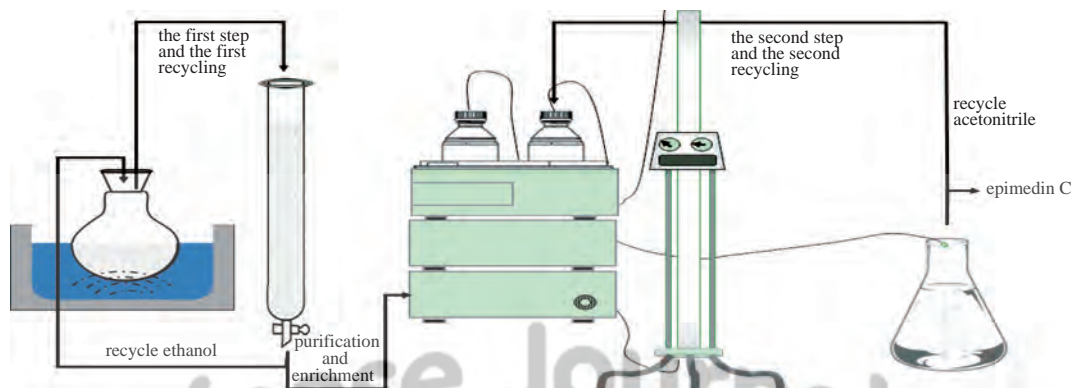
In order to control the quality of ganciclovir, four related substances were synthesized, and their structures were confirmed.

- 1187** 甲磺酸沙芬酰胺有关物质的合成.....王进家, 刘 飞, 高 剑, 柴雨柱, 徐 丹, 朱春霞
Synthesis of the Related Substance of Safinamide Mesylate.....WANG J J, LIU F, GAO J, CHAI Y Z, XU D, ZHU C X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.009

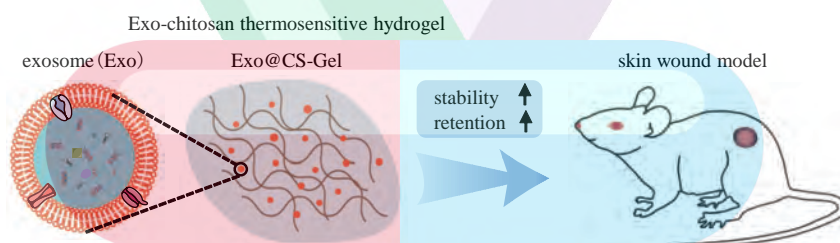


In order to control the quality of safinamide mesylate, the related substance A was synthesized. The preparation method of related substance A has not been found in literature.

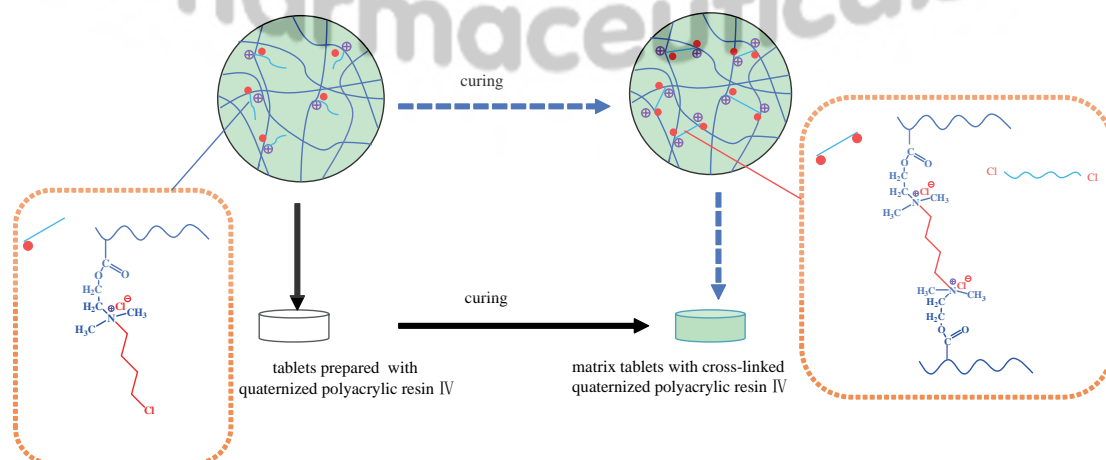
- 1191** 巫山淫羊藿中朝藿定 C 的快速高效制备工艺优化.....张宇航, 陈 旺, 冯自立*, 袁洪超, 高小林
Optimized Rapid Preparation of Epimedin C from *Epimedium wushanense* T. S. Ying.....
.....ZHANG Y H, CHEN W, FENG Z L*, YUAN H C, GAO X L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.010



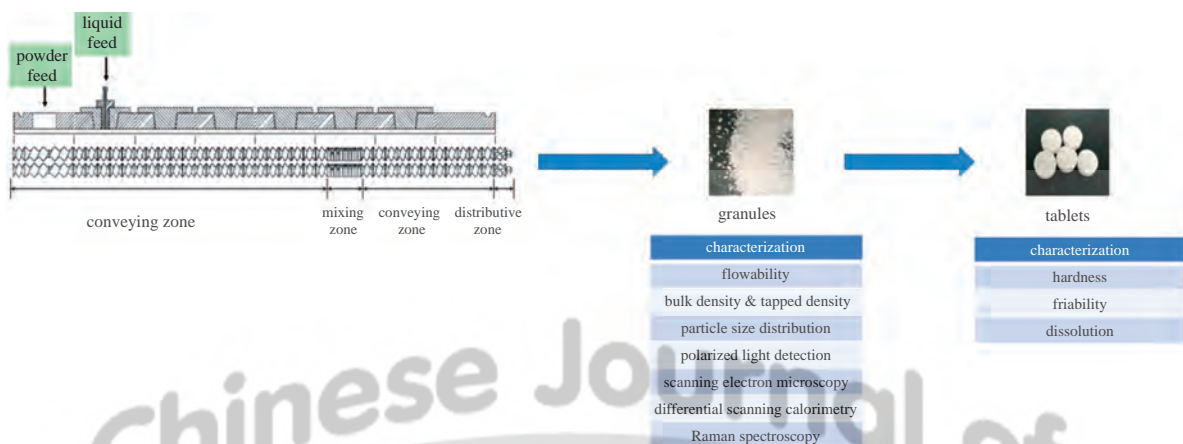
- 1199** 间充质干细胞外泌体-温敏水凝胶的制备及其在表皮创伤修复中的应用.....周 欣, 王 颖, 张馨欣*
Preparation of Mesenchymal Stem Cell Exosome-thermosensitive Hydrogel and Its Application in Epidermal Wound Repair.....ZHOU X, WANG Y, ZHANG X X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.011



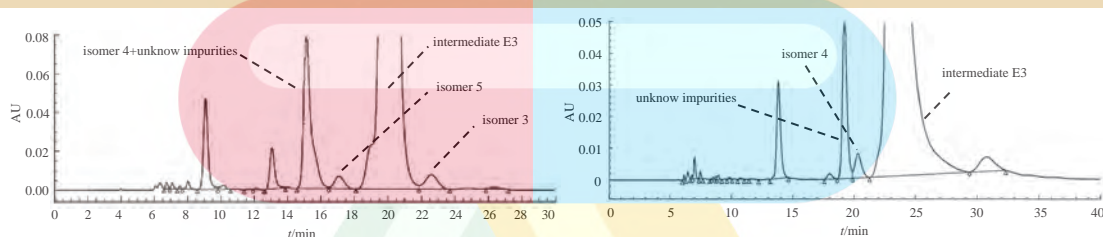
- 1208** 季铵化聚丙烯酸树脂IV交联型骨架片的制备及防滥用性能考察.....王 莉, 哈及尼沙*, 李凤和, 李效文, 姚日生*
Preparation of Matrix Tablets with Cross-linked Quaternized Polyacrylic Resin IV and Its Anti-abuse Performance.....WANG L, Hajinisa*, LI F H, LI X W, YAO R S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.012



- 1215** 双螺杆挤出湿法制粒工艺参数对颗粒可压片性和片剂溶出速度的影响.....任 沁, 刘 怡, 祝旻卿, 张 杰, 蔡 挺
Effects of Twin-screw Extrusion Wet Granulation Process Parameters on Compressibility of Granules and Dissolution Rate of Tablets.....REN Q, LIU Y, ZHU M Q, ZHANG J, CAI T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.013

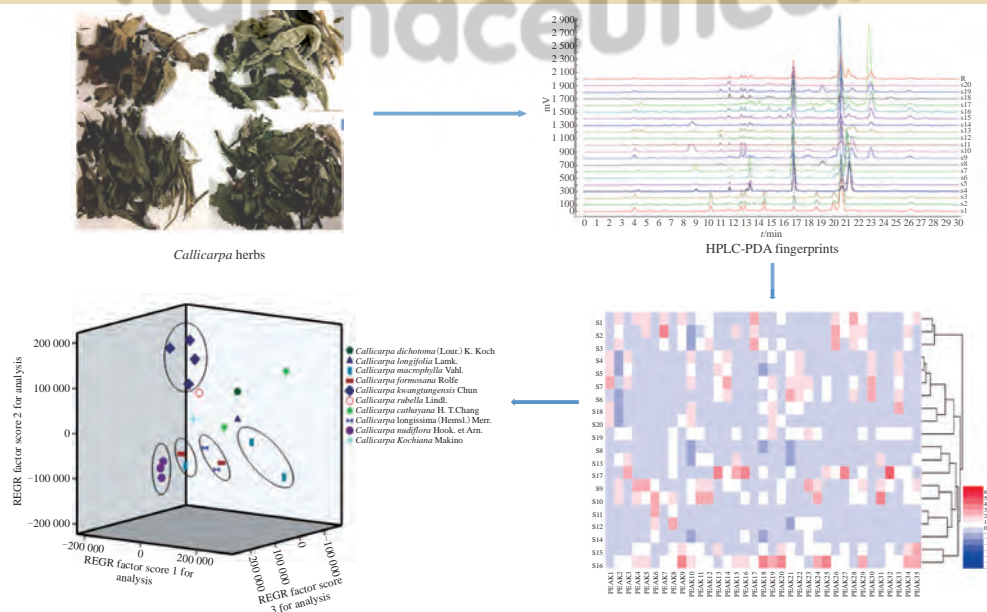


- 1224** 多糖衍生物手性固定相对甲磺酸艾日布林中间体 E3 手性分离的考察.....孙运栋, 付杰超, 陈国辉, 贺志龙
Enantiomeric Separation of the Intermediate E3 for Eribulin Mesylate on Polysaccharide-based Chiral Stationary Phases.....SUN Y D, FU J C, CHEN G H, HE Z L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.014

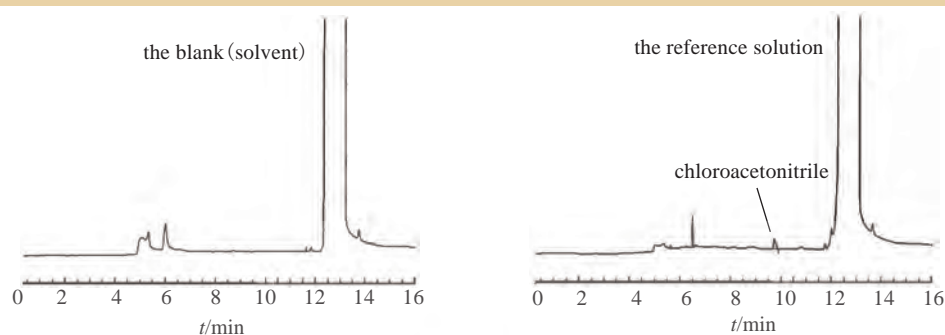


enantiomeric separation of the intermediate E3 for eribulin mesylate on polysaccharide-based chiral stationary phase

- 1230** 基于苯乙醇苷类成分的紫珠属药材鉴别.....孙宜春, 黄春跃*, 李慧馨, 马梦洁, 胡 晓
Discrimination of *Callicarpa* Herbs Based on Phenylethanol Glycosides.....SUN Y C, HUANG C Y*, LI H X, MA M J, HU X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.015

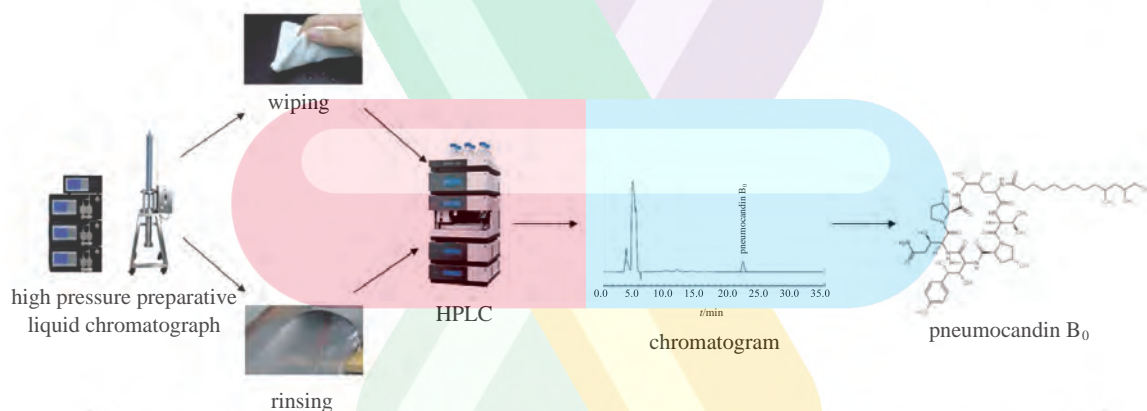


- 1237** 气相色谱法测定利格列汀中基因毒杂质氯乙腈·····徐 甲, 刘 鑫, 卢文君, 黄伟勤
Determination of Chloroacetonitrile in Linagliptin by Gas Chromatography·····
·····XU J, LIU X, LU W J, HUANG W Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.016

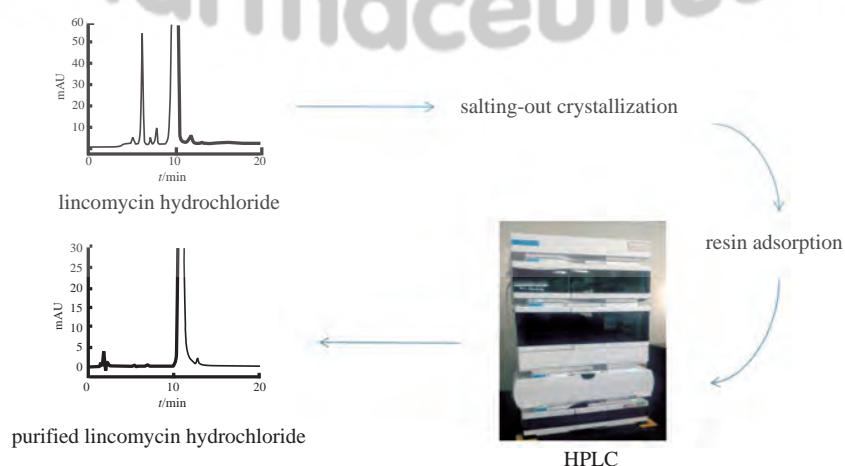


determination of chloroacetonitrile in linagliptin by gas chromatography

- 1240** 一种控制纽莫康定 B₀ 清洁残留的高效液相色谱法·····
·····张 波, 李旭娇, 刘庆元, 朱兵峰, 张贵民*
Determination of Pneumocandin B₀ Residue by HPLC·····
·····ZHANG B, LI X Q, LIU Q Y, ZHU B F, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.017



- 1244** 盐酸林可霉素精制方法·····张宏周, 赖 坤*, 谢书琴, 刘学威
Purification of Lincomycin Hydrochloride·····ZHANG H Z, LAI S*, XIE S Q, LIU X W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.018



- 1248 无菌药品参数放行国际实施历程及我国现状浅析.....尚 悦
International Implementation Process and a Brief Analysis on Current Situation in China of Parametric
Release of Sterile Drugs.....SHANG Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.019

- 1253 药品生产企业质量控制实验室要点与缺陷分析.....颜若曦, 曹 轶, 翟铁伟
Key Points and Defect Analysis of Quality Control Laboratories in Pharmaceutical Manufacturers
.....YAN R X, CAO Y, ZHAI T W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.020

- 1259 ICH Q3C 残留溶剂指导原则与中国药典残留溶剂控制策略.....
.....朱凤昌[#], 崇小萌[#], 杨 青, 许明哲*
ICH Q3C Guideline and Chinese Pharmacopoeia Control Strategy for Residual Solvents.....
.....ZHU F C[#], CHONG X M[#], YANG Q, XU M Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.021

· 其他 ·

广告索引 (1153)

- 中医 (针灸) 治疗中的生物制药理论 曾祥新 (1263)
课程思政背景下高校生物制药工艺学教育探索 许峰 (1264)
大肠埃希菌蛋白质复合物组的鉴定分析及重要复合物的功能研究 闫妹妹 (1265)
大麻素对自闭症小鼠干预效应及机制研究 曲慧东, 方婧譞 (1266)
白蛋白紫杉醇用于宫颈癌辅助化疗的研究 李静, 聂胜男 (1267)
罗哌卡因浓度对大鼠脂肪源性干细胞增殖与细胞成脂分化的影响 任丽洁, 王静 (1268)
仪器性能确认, 你做对了吗——苏伊士Sievers分析仪

Pharmaceuticals

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9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.9 September 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, 王 盈	Executive Editor	LIU Yinan, WANG Ying
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		

* 通信联系人, 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*138*zh*P*20.00* *21*2021-09

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



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元

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

发行部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 fxb@pharmadl.com

广告部联系：电话 021-62896800，传真 021-62473200，电子邮箱 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 Jiasheng)

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)

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 (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

新型镇痛药 opiranserin 的合成工艺研究

段晨昕, 薛云林, 李子颖, 张桂森, 陈寅*

(江苏海洋大学, 江苏连云港 222000)

摘要: 本研究改进了新型镇痛药 opiranserin (VVZ-149) 的合成工艺。用价廉易得的四氢-4H-吡喃-4-酮为起始原料, 经过 Strecker 反应后还原得到 4-氨基-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 (3), 再与丁香酸 (6) 缩合得到 N-[[4-(二甲氨基)-四氢-2H-吡喃-4-基]甲基]-4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (7), 最后与正溴丁烷发生取代反应得到目标化合物 VVZ-149。改进后的工艺反应步骤缩短, 总收率从 36.2% 提高到 65.6%, 反应条件温和, 适合工业化生产。

关键词: 镇痛药; opiranserin; VVZ-149; Strecker 反应; 工艺改进; 2 型甘氨酸转运蛋白

中图分类号: R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)09-1174-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.09.006

Synthetic Process of a New Type of Analgesic Drug Opiranserin

DUAN Chenxin, XUE Yunlin, LI Ziyang, ZHANG Guisen, CHEN Yin*

(Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222000)

ABSTRACT: This study improved the synthetic process of the new analgesic drug opiranserin (VVZ-149). Started from tetrahydro-4H-pyran-4-one, 4-(aminomethyl)-N,N-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-amine (3) was obtained by Strecker reaction and reduction. Compound 3 underwent the condensation with syringic acid (6) to obtain N-[[4-(dimethylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]methyl]-4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzamide (7), and finally substitution with 1-bromobutane reached the target compound VVZ-149. The overall reaction steps were shortened, and the yield was increased from 36.2% to 65.6%.

Key Words: analgesic drug; opiranserin; VVZ-149; Strecker reaction; process improvement; glycine transporter GlyT2

Opiranserin (VVZ-149, 1), 化学名为 4-丁氧基-N-[[4-(二甲氨基)四氢-2H-吡喃-4-基]甲基]-3,5-二甲氧基苯甲酰胺, 是由 Vivozon Inc. 开发的新型非麻醉性和非甾体抗炎镇痛药, 在体内模型 (术后, 甲醛诱导的或神经性疼痛模型) 中证明了较强的 (与吗啡相比) 镇痛效果。这些体内功效归因于 1 对 2 型甘氨酸转运蛋白 (GlyT2) 和 5-羟色胺 2A (5-HT_{2A}) 的协同或累加双重拮抗活性, GlyT2 和 5-HT_{2A} 是在脊髓背角区域和 (或) 周围感觉神经元中传递疼痛信号的关键受体。1 静脉输注

目前正处于多中心 II b 期 (韩国) 和 III 期 (美国) 临床试验中, 用于治疗腹腔镜胃切除术或腹腔镜结肠切除术的术后疼痛和腰椎神经根病 (坐骨神经痛)^[1-4]。

原研专利中 1 的合成方法见图 1: 以四氢-4H-吡喃-4-酮为原料, 经 Strecker 反应和还原反应制得 4-氨基-N,N-二甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 (3)。另以丁香酸甲酯为原料, 经亲电取代、水解反应得到 4-丁氧基-3,5-二甲氧基苯甲酸 (5)。再用 3 和 5 缩合制得 1, 总收率为 36.2%^[5-6]。

本研究参考文献^[7], 对专利路线进行改进 (图 2): 以四氢-4H-吡喃-4-酮为起始原料, 与盐酸二甲胺反应生成席夫碱后再与三甲基氰硅烷发生亲核加成反应得 4-(二甲氨基)四氢-2H-吡喃-4-腈

收稿日期: 2021-05-07

作者简介: 段晨昕 (1997—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药学。

通信联系人: 陈寅 (1981—), 男, 副教授, 博士, 从事中枢神经系统创新药物研发及新药工艺研究。

E-mail: 2019000015@jou.edu.cn

(2), 2 经四氢铝锂还原得到 3。3 与丁香酸 (6) 在碱存在下缩合得到 *N*-[[4-(二甲氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基]甲基]-4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (7), 7 与正溴丁烷在碳酸钾/碘化钾存在下进行亲电取代得到 1, 总收率为 65.6%。优化后的工艺步骤缩短, 制备 2 时毒性小且易购的三甲基氰硅烷 (TMSCN) 代替氰化钾, 更易操作; 制备 3 时, 考察了溶剂、温度和后处理方式对反应的影响, 最终确定用无水四氢呋喃 (THF) 作溶剂, 25 °C 反应, 收率 86.5% (文献^[6]: 78%)。

实验部分

4-(二甲氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-腈 (2)

室温下取盐酸二甲胺 (65.72 g, 804.14 mmol),

加饱和碳酸钾溶液调至近中性, 加入四氢-4*H*-吡喃-4-酮 (62.00 g, 618.76 mmol), 搅拌 30 min。冰浴搅拌下缓慢加入 TMSCN (73.78 g, 742.76 mmol), 继续搅拌 30 min。加水 (400 ml) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 ml) 萃取, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸干, 得黄色油状液体 2 (95.00 g, 99.5%)。ESI-MS (*m/z*): 155.20 [*M*+*H*]⁺。

4-氨基-*N,N*-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-胺 (3)

将如上所得 2 (94.00 g, 609.56 mmol) 溶于无水 THF (400 ml) 中, 冰浴搅拌, 缓慢加入四氢铝锂 (46.27 g, 1.22 mol), 室温反应 3 h。冷却至室温, 加乙醇 (100 ml) 淬灭反应, 过硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得白色液体 3 (83.44 g, 86.5%)。

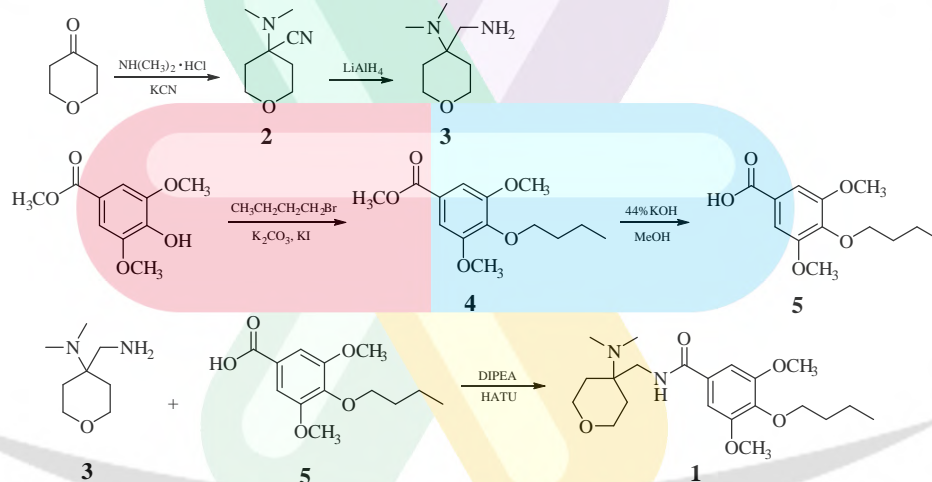


图 1 专利中 1 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of 1 in the Patent

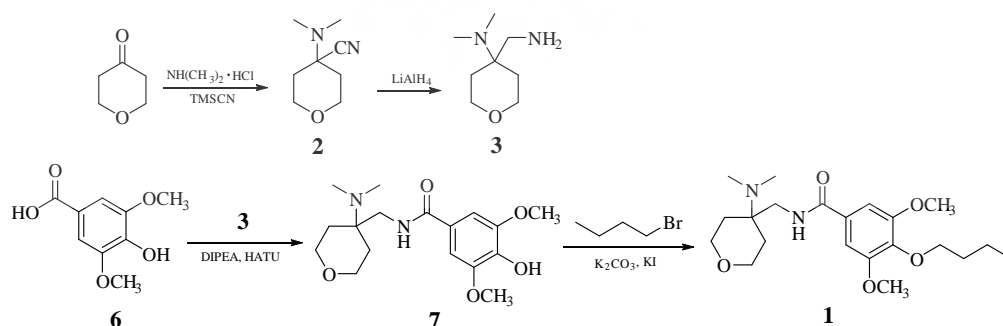


图 2 本文的 1 合成路线

Fig.2 Synthetic Route of 1 in This Paper

ESI-MS (m/z): 159.25 [$M+H$]⁺.

***N*-[[4-(二甲氨基)四氢-2*H*-吡喃-4-基]甲基]-4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酰胺 (7)**

室温下取 **3** (30.13 g, 189.50 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA, 100 ml, 568.50 mmol), 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF, 500 ml), 缓慢加入 **6** (37.50 g, 189.50 mmol), 冰浴搅拌下加入 2-(7-偶氮苯并三唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 72.00 g, 189.50 mmol), 室温搅拌反应 24 h。加入水 (100 ml), 用乙酸乙酯 (50 ml) 萃取, 有机相用饱和碳酸钾溶液 (20 ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸干, 得白色固体 **7** (52.03 g, 81.2%), mp 101 ~ 103 °C; ESI-MS (m/z): 339.40 [$M+H$]⁺.

Opiranserin (VVZ-149, 1)

将 **7** (48.00 g, 141.30 mmol)、正溴丁烷 (16.8 ml, 155.40 mmol)、碳酸钾 (21.48 g, 155.40 mmol)、碘化钾 (3.30 g, 19.80 mmol) 溶于 DMF (200 ml) 中, 80 °C 搅拌反应 24 h。冷却至室温, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取, 有机相依次用水 (50 ml)、饱和氯化钠溶液 (50 ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物用乙醇重结晶, 得白色晶体 **1** (52.51 g, 93.8%), mp 115 ~ 117 °C。纯度 99.85% [HPLC 归一化法: 色谱柱 ZORBAX SB-C₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相 75% 甲醇; 检测波长 254 nm; 流速 1 ml/min; 柱温 40 °C]。¹H NMR (600 MHz, MeOD-*d*₄) δ: 0.97 (t, 3H, *J*=4.8 Hz), 1.48 ~ 1.55 (m, 2 H), 1.68 ~ 1.71 (m, 2H), 1.95 ~ 1.98 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 3.74 ~ 3.78 (m, 2H),

3.85 (s, 6H), 3.97 ~ 4.01 (m, 6H), 7.18 (s, 2H); ESI-MS (m/z): 395.50 [$M+H$]⁺.

参考文献:

- [1] SONG I, CHO S, NEDELJKOVIC S S, *et al.* Role of VVZ-149, a novel analgesic molecule, in the affective component of pain: results from an exploratory proof-of-concept study of postoperative pain following laparoscopic and robotic-laparoscopic gastrectomy [J]. *Pain Med*, 2021: pnab066.
- [2] FRATEV F, MIRANDA-ARANGO M, PADILLA E, *et al.* Discovery of GlyT2 inhibitors using structure-based pharmacophore screening and selectivity studies by FEP+calculations [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, **10**(6): 904-910.
- [3] NEDELJKOVIC S S, CORRELL D J, BAO X, *et al.* Randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the analgesic efficacy and safety of VVZ-149 injections for postoperative pain following laparoscopic colorectal surgery [J]. *Bmj Open*, 2017, **7**(2): e011035.
- [4] OH J, LEE S H, KIM A, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetic characteristics of a novel nonopioid analgesic, VVZ-149 injections in healthy volunteers: a first-in-class, first-in-human study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, **58**(1): 64-73.
- [5] HYUN L D. Novel benzamide derivative and use thereof: WO/2013/081400 [P]. 2013-06-06.
- [6] 李斗铉. 新苯甲酰胺衍生物及其用途: 中国, 103958477A [P]. 2014-07-30.
- [7] BAEZA A, NAJERA C, SANSANO J N. Solvent-free synthesis of racemic α-aminonitriles [J]. *ChemInform*, 2007, **38**(33): 1230-1234.