

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255
CN 31-1243/R
ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 全国中文核心期刊

● 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

● 华东地区优秀期刊

本期导读：

渗透泵片剂的新型热塑包衣技术 I. 制备工艺的开发

袁春平，侯惠民，钱明英，张慧平，罗春林，王正方

2018年美国FDA批准上市的新药简介

吕训磊，林快乐，郭琳琳，周伟澄



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

1

2019年1月

第50卷

Vol.50 No.1

ISSN 1001-8255

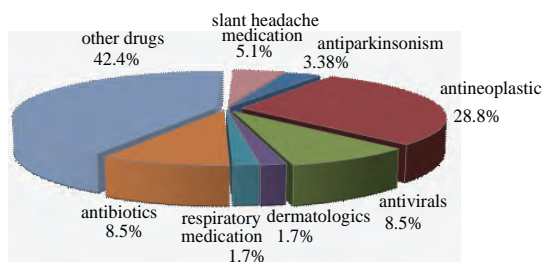


9 771001 825190

01>

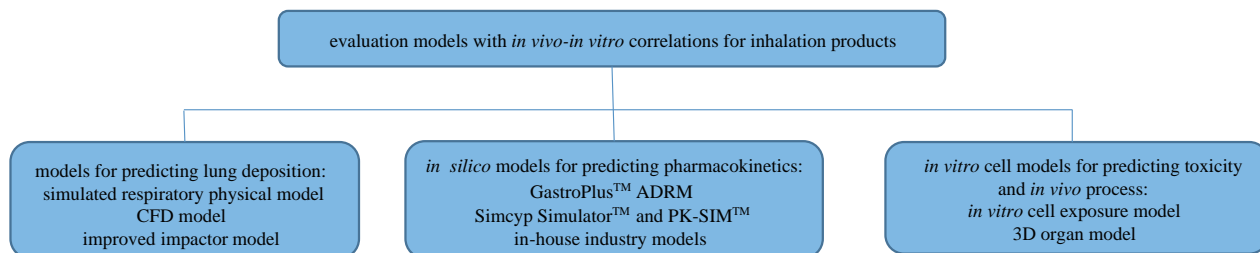
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1 2018 年美国 FDA 批准上市的新药简介.....吕训磊, 林快乐, 郭琳琳, 周伟澄*
Overviews of the New Drug in 2018 Approved by U.S.FDA.....
.....LÜ X L, LIN K L, GUO L L, ZHOU W C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.001

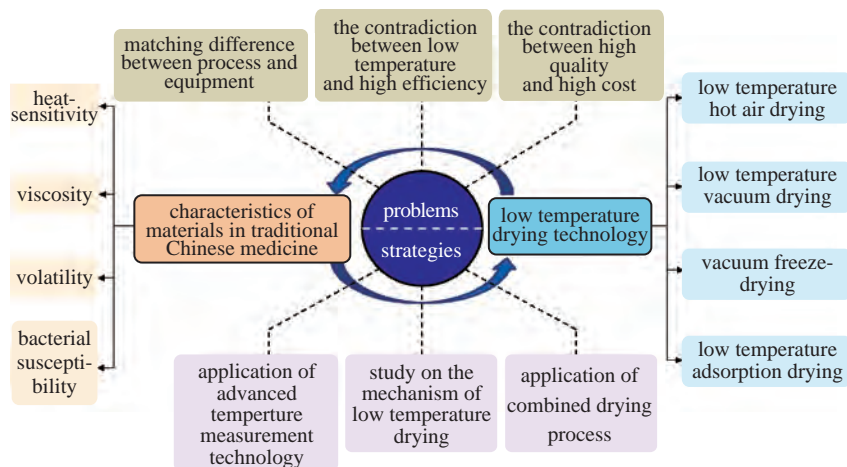


The U.S. Food and Administration (FDA) approved 59 new drugs into the market in 2018, including 42 chemical small molecules and 17 biological products. The above diagram shows the classification according to indications.

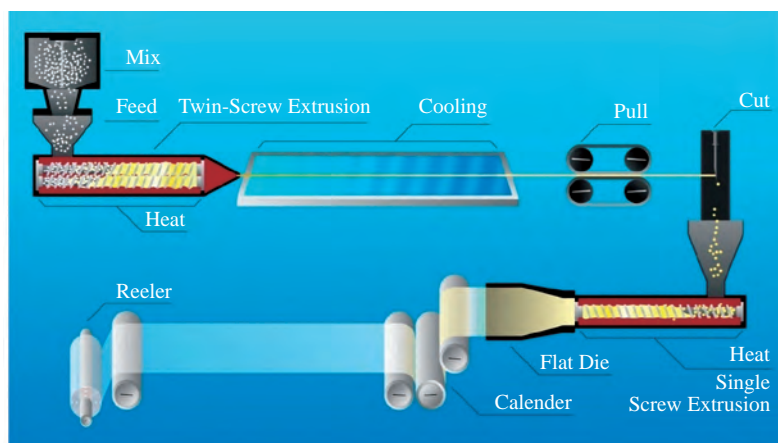
- 34 吸入制剂体外相关性评价模型的概述.....胡 玥, 盛云华, 唐黎明, 陈 刚, 陈桂良*
An Overview on Evaluation Models with *in vivo-in vitro* Correlations for Inhalation Products
.....HU Y, SHENG Y H, TANG L M, CHEN G, CHEN G L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.002



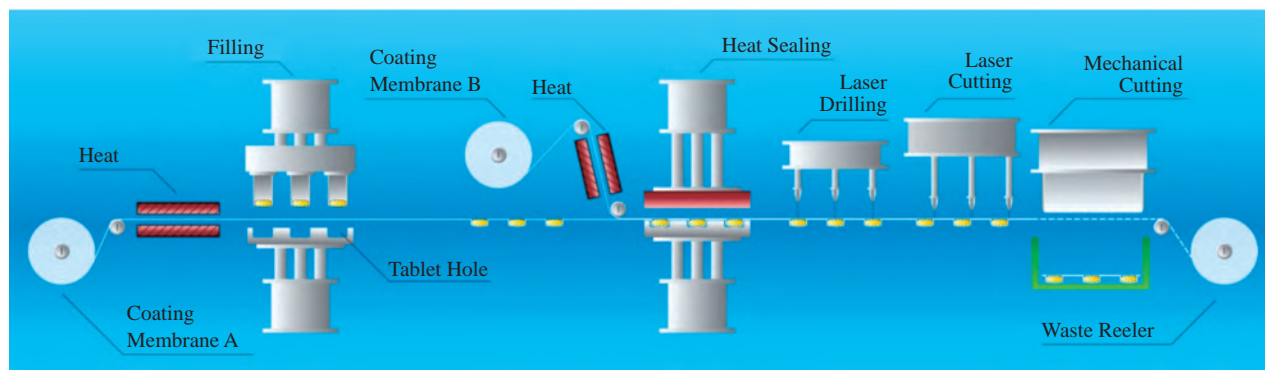
- 42 低温干燥技术在中药领域的应用现状与展望...王学成, 伍振峰*, 李远辉, 熊耀坤, 杨 明
Application Status and Prospect of Low Temperature Drying Technology in Traditional Chinese
Medicine.....WANG X C, WU Z F*, LI Y H, XIONG Y K, YANG M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.003



- 48 渗透泵片剂的新型热塑包衣技术 I .制备工艺的开发.....袁春平, 侯惠民*, 钱明英, 张惠平, 罗春林, 王正方
A New Thermoplastic Coating for Osmotic Pump Tablets I . Development of Preparation Process
.....YUAN C P, HOU H M*, QIAN M Y, ZHANG H P, LUO C L, WANG Z F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.004

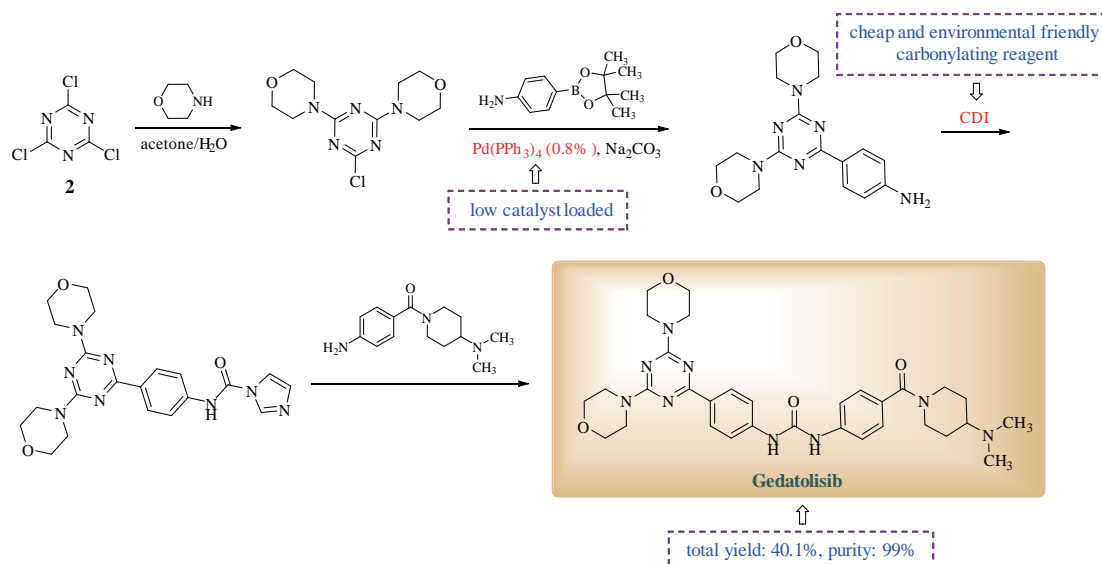


Schematic Illustration of the H Membrane Preparation by the Process of Hot Melt Extrusion of Membrane

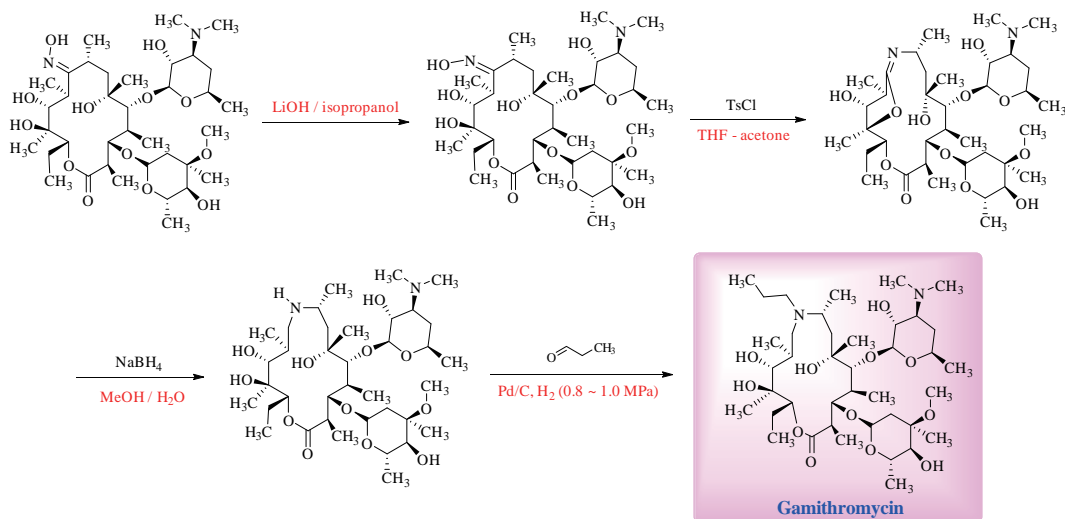


Schematic Illustration of Thermoplastic Coating

- 59 Gedatolisib 的合成.....李述敏, 武婷婷, 王兴兰, 张吉泉, 汤磊*
Synthesis of Gedatolisib.....LI S M, WU T T, WANG X L, ZHANG J Q, TANG L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.005

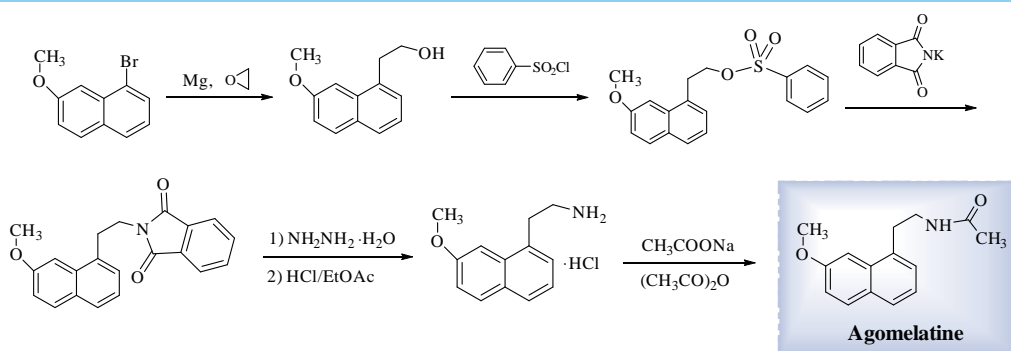


63 加米霉素合成工艺优化.....侯 林, 张晓会, 张 聪, 李向阳
 Synthesis Improvement of Gamithromycin.....*HOU L, ZHANG X H, ZHANG C, LI X Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.006



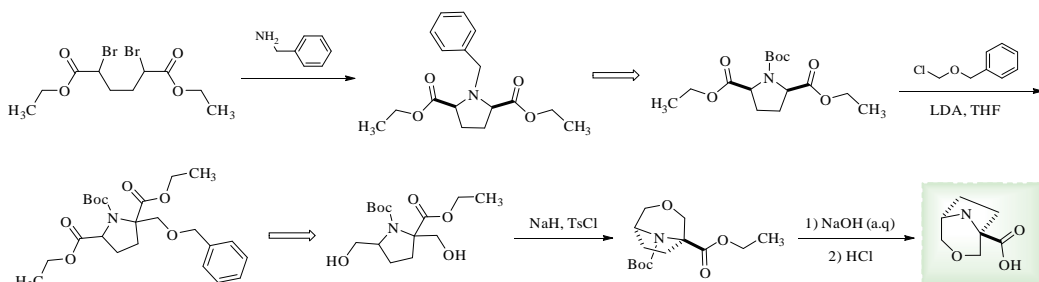
Gamithromycin was prepared with a purity of 99.6% and an overall yield of 30.7%.
 All the intermediates can be refined by recrystallization, which make it easy for quality control.

67 阿戈美拉汀的合成.....陈道鹏, 马彦琴, 杨相平, 陈 亮, 张桂森*
 Synthesis of Agomelatine.....*CHEN D P, MA Y Q, YANG X P, CHEN L, ZHANG G S**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.007



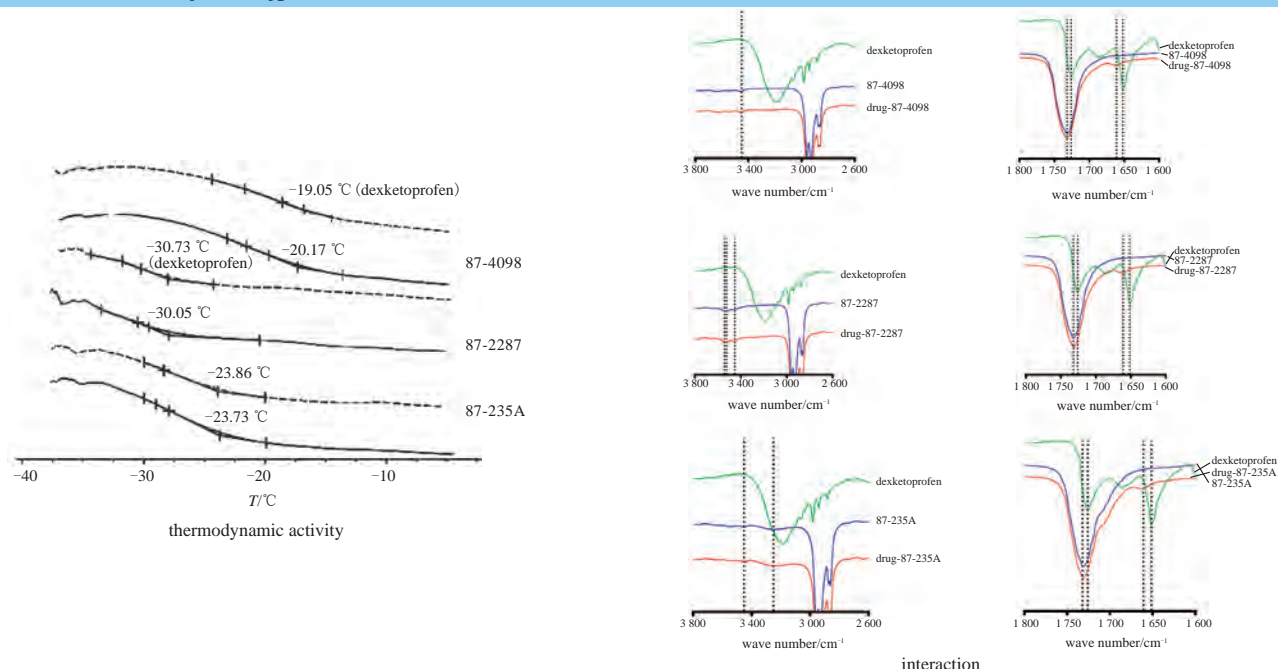
The process has the advantages of short route, simple operation and no need of special conditions such as high temperature and high pressure, and it has been applied in large-scale production with a total yield of 43.5%. In addition, it has been patented and authorized in 2008.

71 (±)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-5-羧酸的合成.....吴国龙, 寇步雨, 刘海侠, 傅 磊*
 Synthesis of (±)-3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane-5-carboxylic Acid.....
*WU G L, KOU B Y, LIU H X, FU L**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.008

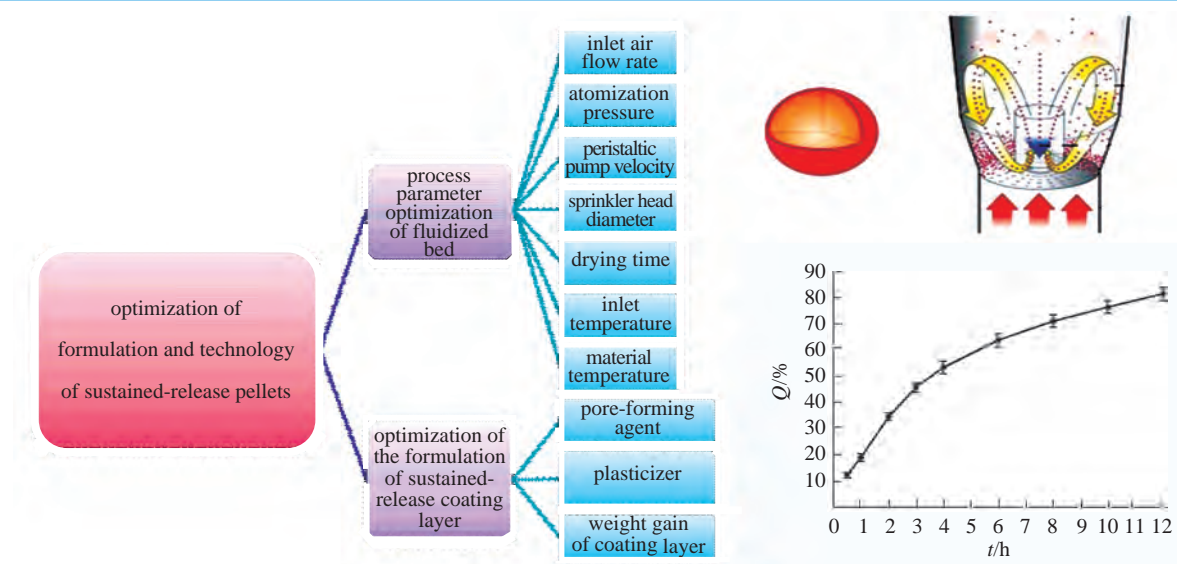


The synthesis strategy of 2,2,5-trisubstituted pyrrolidine was changed. 2,5-Disubstituted pyrrolidine was constructed firstly, then 2,2,5-trisubstituted pyrrolidine was synthesized by C-alkylation.
 The synthetic route was reduced from 14 to 9 steps, and the total yield was increased from 1.28% to 2.87%.

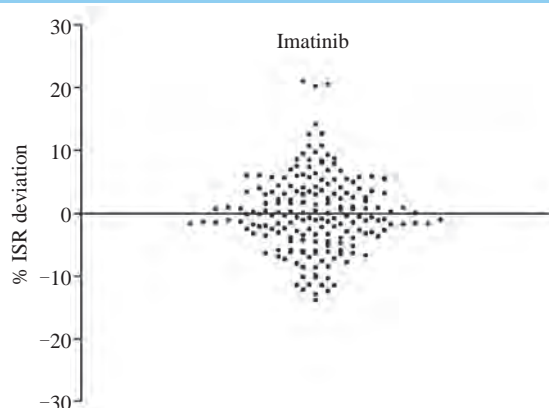
- 76 不同类型丙烯酸酯压敏胶中右旋酮洛芬的体内外释药行为研究及原因探究.....童想柳, 杨雅丽, 林国钡, 武余波, 罗华菲*
Investigation on Dexketoprofen Release *in vitro* and *in vivo* from Different Kinds of Acrylate Pressure Sensitive Adhesives and Cause Analysis.....
.....TONG X L, YANG Y L, LIN G B, WU Y B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.009



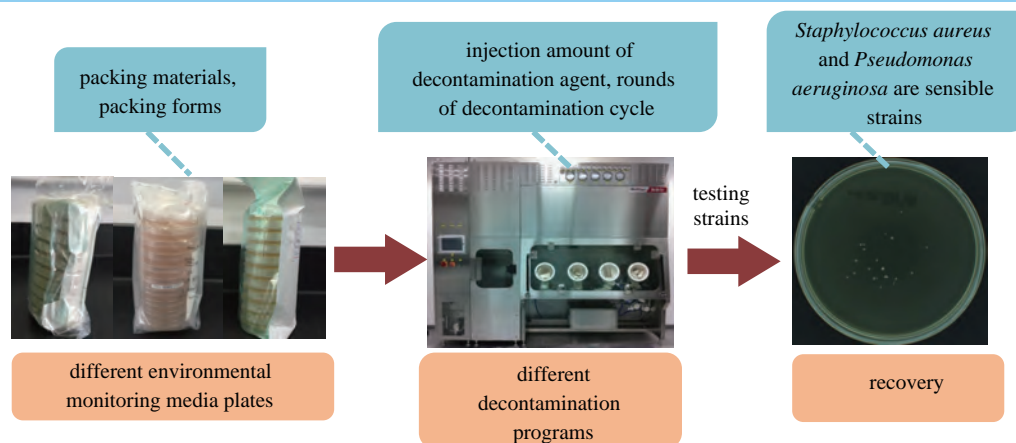
- 84 溴吡斯的明包衣缓释微丸的研制.....汪 少, 杨恒博, 袁 婷, 晏 祺, 高秀容*
Preparation of Pyridostigmine Bromide Coated Sustained-release Pellets.....
.....WANG S, YANG H B, YUAN T, YAN Q, GAO X R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.010



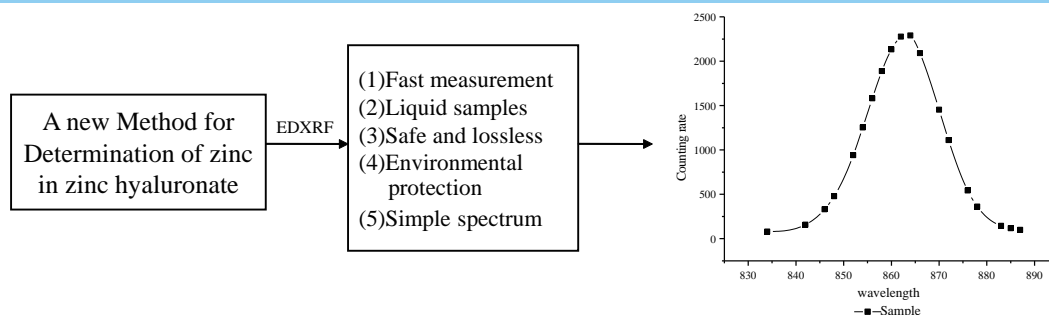
- 93 LC-MS/MS 生物样品分析方法的应用与评价……葛庆华, 康修远, 马 欢, 周 臻, 方百欢
Application and Evaluation of Some Validated LC-MS/MS Bioanalytical Methods Used in Routine Sample Analysis……………GE Q H, KANG X Y, MA H, ZHOU Z, FANG B H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.011



- 99 隔离系统环境监测平皿微生物试验回收率影响因素……………潘伟婧, 厉高懿, 林 梅, 张 玫, 彭兴盛*
Influence Factors on Microbial Recovery of Environmental Monitoring Media Plates Used in Isolator Systems……………PAN W J, LI G M, LIN M, ZHANG M, PENG X S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.012



- 104 能量色散 X 荧光光谱法测定透明质酸锌中的锌含量……邹 雯, 张军东, 史先肖, 戚雪勇*
Determination of Zinc in Zinc Hyaluronate by Energy Dispersive X-ray Fluorescence Spectroscopy Method……………ZOU W, ZHANG J D, SHI X X, QI X Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.013



- 108** 基于层次分析法的原料药质量评价模型建立.....杜 爽, 梁 毅*
Establishment of Drug Substance Evaluation Model Based on Analytic Hierarchy Process.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.014
- 113** 阈值效应: 研发投入的企业规模分析.....李 波, 孙利华*
Threshold Effect: Analysis of R&D Investment Relative to the Scale of Enterprise.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.015
- 118** 药品 GMP 跟踪检查与认证检查缺陷对比.....陆仕华, 韦莹莹, 李 杉, 韦广辉*
Comparison Defects between Tracking Inspection and Certification Inspection of the GMP (2010)
in Pharmaceutical Enterprises.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.016
- 122** 基于大数据分析的药械质控综合监管信息系统设计.....
.....田建军, 申月波, 焦雄飞, 王 亮, 韩凤田
The Design of Comprehensive Supervision and Quality Control Information System for Medical
Products Based on Large Data Analysis.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.017
- 125** 药品产业链供需协作共享服务模式研究.....王 振, 冯 艾, 冯变玲*
Supply and Demand Collaborative Sharing Service Mode for Pharmaceutical Industry Chain.....
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.018
- 129** 基于利益相关者视角的医药企业药品安全责任研究.....韩 冬, 赵迎欢, 田丽娟*
Pharmaceutical Safety Responsibility of Pharmaceutical Enterprises from the Stakeholder Perspective
.....DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.019

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》第15届编委会圆满召开(封二)
《中国医药工业杂志》栏目内容和要求(135)
《中国医药工业杂志》征稿简则(136)
广告索引(112)

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1期 1月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.1 January 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor 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 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*138*zh*P*20.00* *19*2019-01

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
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)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

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)

*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), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

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

阿戈美拉汀的合成

陈道鹏¹, 马彦琴¹, 杨相平¹, 陈亮¹, 张桂森^{1,2*}

(1. 江苏恩华药业股份有限公司, 江苏徐州 221116; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 湖北武汉 430072)

摘要: 1-溴-7-甲氧基萘先和镁屑反应制备格氏试剂, 再和环氧乙烷经格氏反应得 7-甲氧基-1-萘乙醇, 和苯磺酰氯经酯化反应得 (7-甲氧基-1-萘基) 苯磺酸酯, 然后与邻苯二甲酰亚胺钾盐在 DMF 中反应得 *N*-[2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙基]-邻苯二甲酰亚胺。然后在水合肼中水解得 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺盐酸盐, 最后和乙酸酐反应得阿戈美拉汀, 总收率 43.5%。本工艺路线短, 操作简便, 无需高温高压等特殊条件, 已应用于放大生产。本工艺已于 2008 年申请专利并获得授权。

关键词: 阿戈美拉汀; 抗抑郁; 格氏反应; 工艺改进

中图分类号: R971⁺.43; R914.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2019)01-0067-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.01.007

Synthesis of Agomelatine

CHEN Daopeng¹, MA Yanqin¹, YANG Xiangping¹, CHEN Liang¹, ZHANG Guisen^{1,2*}

(1. Jiangsu Nhwa Pharma. Corporation, Xuzhou 221116;

2. School of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430072)

ABSTRACT: A new synthetic route for agomelatine was developed. 1-Bromo-7-methoxynaphthalene reacted with magnesium to prepare Grignard reagent, and then ethylene oxide was subjected to a Grignard reaction to afford 7-methoxy-1-naphthylethanol, which was subjected to a esterification with benzenesulfonyl chloride to give (7-methoxy-1-naphthalenyl) benzenesulfonate. Then the latter reacted with potassium phthalimide in DMF to prepare *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl) ethyl] phthalimide. After a hydrolysis in hydrazine hydrate and a acetylation with acetic anhydride, the target compound was obtained with a total yield of 43.5%. The process has the advantages of short route, simple operation and no need of special conditions such as high temperature and high pressure, and it has been applied in large-scale production. The process has been patented and authorized in 2008.

Key Words: agomelatine; antidepressant; Grignard reaction; process improvement

阿戈美拉汀 (agomelatine, **1**), 商品名为 Valdoxan, 化学名为 *N*-[2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙基] 乙酰胺, 由法国 Servier 公司开发, 于 2009 年 2 月获得欧盟上市批准, 用于成人抑郁症的治疗。**1** 既是褪黑素 MT₁/MT₂ 受体激动药, 又是 5-羟色胺 2C (5-HT_{2C}) 受体拮抗药, 通过两者的协同作用, 使

抑郁症患者紊乱的生物节律恢复正常, 产生抗抑郁疗效, 其独特的作用机制开辟了一条治疗抑郁症的新途径。**1** 的上市, 是抑郁症治疗领域的一个新突破^[1-3]。

1 的制备方法已有文献综述^[4]。按起始原料不同主要分为三类 (图 1): ①以 7-甲氧基-1-萘满酮为起始原料, 依次经 Reformatsky 反应、芳构化、水解、氯代、酰胺化、消除反应、氢化还原、乙酰化等制得目标产物^[5]。该法步骤多, 且第一步反应重复性较差, 芳构化以及后续步骤常常反应不完全, 氢化反应压强高, 反应条件苛刻, 不适合工业化操作。后有文献对上述方法进行优化^[6-9], 但均

收稿日期: 2018-06-04

作者简介: 陈道鹏 (1979—), 男, 硕士, 主要从事药物工艺研究。

Tel: 15996897697

E-mail: 308672563@qq.com

通信联系人: 张桂森 (1966—), 男, 博士, 主要从事新药及仿制药研究开发。

Tel: 13585472878

E-mail: Georg_gs@163.com

存在氢化压力高的问题。②以 7-甲氧基-1-萘酚为原料,在 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶作用下与三氟甲磺酸酐回流得(7-甲氧基-1-萘基)三氟甲磺酸酯,经硅胶柱色谱纯化后,在四三苯基磷钨作用下与 *N*-乙烯基邻苯二甲酰亚胺缩合,再经钨炭加氢还原、水解、乙酰化得 **1**^[10]。该路线反应时间较长,前两步需要硅胶柱色谱纯化,不适合工业化生产。③以 1-溴-7-甲氧基萘为起始原料,经硫酸二甲酯甲基化得 1-溴-7-甲氧基萘,再经格氏反应、酯化反应得三氟乙酸 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙酯,与叠氮化钠反应后,再经钨炭氢化还原及乙酰化得 **1**^[11]。该法使用了剧毒的硫酸二甲酯和叠氮化钠,且叠氮化钠易爆,不适于工业化生产。

本课题组综合考虑工艺成本及操作的可行性,设计以下路线合成 **1**(图 1),该路线已于 2008 年申请专利并获得授权(专利公开号:CN101638376)^[12]。以 1-溴-7-甲氧基萘(**2**)为原料,先和镁屑反应得相应的格氏试剂,再和环氧乙烷反应得 7-甲氧基-1-萘乙醇(**3**)。**3**和苯磺酰氯成酯得(7-甲氧基-1-萘基)苯磺酸酯(**4**),再与邻苯二甲酰亚胺钾盐缩合得 *N*-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]邻苯二甲酰亚胺(**5**)。随后经水合肼解并成盐酸盐得 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐(**6**),最后经乙酸酐酰化得目标化合物 **1**。本工艺路线短,操作简便,

且无需高温高压等特殊条件,总收率 43.5%。本工艺已应用于放大生产。

实验部分

7-甲氧基-1-萘乙醇(**3**)

室温,氮气保护,将镁屑(446.2 g, 18.6 mol)和无水 THF(1.0 L)加至反应瓶中搅拌。另将化合物 **2**(烟台贝森医药科技有限公司, 99%, 2.0 kg, 8.4 mol)、溴乙烷(921.0 g, 8.4 mol)溶于 THF(9.0 L)中,先取该溶液 300 ml 加至上述镁屑中搅拌引发反应,回流,在保持反应液回流的状态下将剩余溶液滴加到镁屑中。滴毕,继续回流反应 5 h,制得格氏试剂,冷却至 0℃ 备用。

控温 0~5℃,将环氧乙烷(1 487.2 g, 33.8 mol)的 THF(10 L)溶液缓慢滴加至上述格氏试剂中,滴毕继续于 0~5℃ 搅拌反应 10 h。将反应液冷却至 10℃,滴加饱和氯化铵溶液至澄清并控温小于 20℃。分液,水相用乙酸乙酯(8 L×4)萃取,合并有机相,依次用 1.25 mol/L 氢氧化钠溶液(8 L)、饱和碳酸氢钠溶液(8 L)、水(8 L)和饱和氯化钠溶液(8 L)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩得油状物,用甲苯重结晶得类白色固体 **3**(1 202.5 g, 70.5%)。mp 77~79℃(文献^[13]: 80~82℃)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ: 7.68~7.78(m, 2H), 7.16~7.36(m, 4H), 3.94~

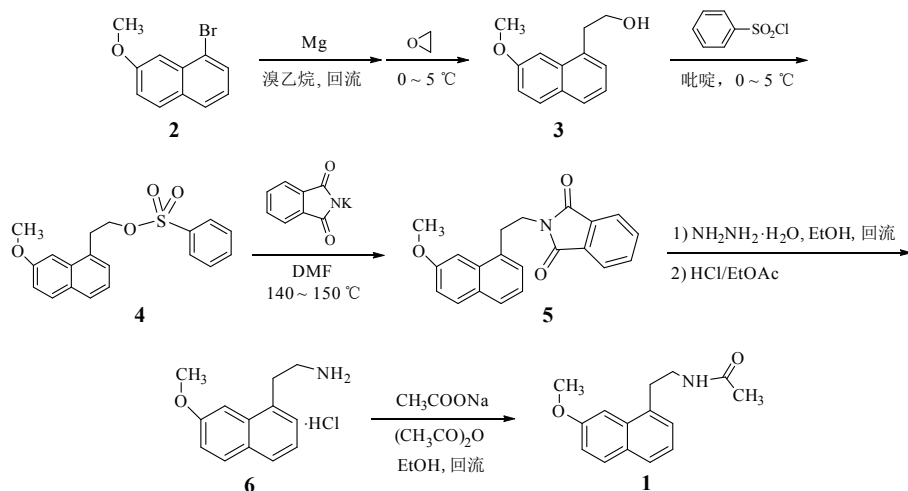


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

4.02 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30 ~ 3.33 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.41 (s, 1H)。

(7-甲氧基-1-萘基)苯磺酸酯(4)

冰水浴条件下, 保温 0 ~ 5 °C, 将苯磺酰氯 (3 646.8 g, 20.6 mol) 的吡啶 (5.4 L) 溶液滴至 3 (1 194.5 g, 5.9 mol) 的吡啶 (6.0 L) 溶液中 (放热反应, 内温升高), 约 5 h 滴完。滴毕, 继续保温 0 ~ 5 °C 搅拌反应 2 h。将反应液倾至冰水 (12.0 kg) 中, 搅拌, 用甲苯 (8 L×3) 萃取, 合并有机相, 依次用 1.4 mol/L 盐酸 (8 L×3)、水 (8 L)、0.6 mol/L 碳酸氢钠溶液 (8 L×2) 和水 (8 L×2) 洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得油状物。用甲醇 (16.8 L) 结晶得白色固体 4 (1 805.2 g, 89.3%)。mp 83 ~ 84 °C (文献^[14]: 77 ~ 79 °C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.13 ~ 7.78 (m, 11H), 4.34 ~ 4.38 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 ~ 3.45 (t, $J=7.6$ Hz, 2H)。

N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]邻苯二甲酰亚胺(5)

将 4 (1.8 kg, 5.3 mol) 和邻苯二甲酰亚胺钾盐 (1 168.4 g, 6.3 mol) 加至 DMF (9 L) 中, 加热至回流搅拌反应 2 h。冷却至室温, 向反应液中加入水 (17.3 kg), 搅拌 10 min, 有类白色固体析出, 过滤, 滤饼依次用水 (2 L) 和乙醇 (1 L) 洗, 于 60 °C 减压干燥, 得类白色固体 5 (1 450.2 g, 83.2%)。mp 160 ~ 160.9 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 ~ 7.90 (m, 10H), 4.1 (s, 3H), 4.01 ~ 4.05 (m, 2H), 3.35 ~ 3.39 (m, 2H)。

2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐(6)

将 5 (1 380.0 g, 4.2 mol)、水合肼 (80%, 1 042.4 g, 16.7 mol) 和乙醇 (43.6 kg) 加至 200 L 搪瓷反应罐中, 加热至回流搅拌反应 2 h, 有浅黄色固体析出。冷却至室温, 滤除不溶物, 滤液减压浓缩至干。加入 DCM (16 kg), 搅拌, 滤除不溶物。滤液用 3 mol/L 盐酸 (5.0 L×3) 萃取, 合并水相, 用 4 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 11 ~ 12, 再用乙酸乙酯 (5.0 L×4) 萃取, 合并有机相。依次用水 (5.0 L×2) 和饱和氯化钠溶液 (5.0 L) 洗涤, 用无水硫酸镁干

燥, 过滤。向滤液中加入 HCl/乙酸乙酯 (18%, 约 1 L), 有类白色固体析出, 过滤, 滤饼于 60 °C 减压干燥, 得类白色固体 6 (887.0 g, 89.6%)。mp 214 ~ 215 °C (文献^[15]: 215 °C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.18 (s, 3H), 7.20 ~ 7.88 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.34 ~ 3.38 (m, 2H), 3.06 ~ 3.10 (m, 2H)。

阿戈美拉汀(1)

将 6 (875.0 g, 3.7 mol)、乙酸钠 (452.7 g, 5.5 mol) 和乙醇 (2.5 L) 加至反应瓶中, 室温搅拌反应 30 min。加入乙酸酐 (488.0 g, 4.8 mol), 加热至回流搅拌反应 2 h。冷却至室温, 边搅拌边加入水 (5.39 L)。用乙酸乙酯 (5.0 L×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (5.0 L×2) 和饱和氯化钠溶液 (5 L) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。浓缩物用甲苯: 正己烷 (2 : 1, 3.5 L) 重结晶得白色固体 1 (830.2 g, 92.7%), 纯度 99.86% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 0.01 mol/L 磷酸二氢钾溶液: 四氢呋喃: 甲醇 (40 : 20 : 40); 检测波长 230 nm; 流速 1 ml/min; 柱温 35 °C]。mp 108 ~ 109 °C (文献^[16]: 108 °C)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 ~ 7.77 (m, 6H), 5.55 (s, 1H, NH), 3.99 (s, 3H), 3.60 ~ 3.65 (m, 2H), 3.23 ~ 3.27 (t, $J=7.2$ Hz, 2H); ESI-MS (*m/z*): 244 [M+H]⁺。

参考文献:

- [1] MILLAN M J, GOBERT A, LEJEUNE F, *et al.* The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic and adrenergic pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **306** (3): 954-964.
- [2] KASPER S, HAMON M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2009, **10** (2): 117-126.
- [3] 刘晓华, 江开达. 阿戈美拉汀治疗抑郁症临床疗效与安全性的循证证据 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, **41** (5): 312-317.
- [4] 陈红. 抗抑郁药阿戈美拉汀的合成研究 [D]. 武汉: 武

- 汉工程大学硕士学位论文, 2015.
- [5] ANTONY J A, MARCQ EN BAROEUL R H, LILLE S Y, *et al.* Naphthalene derivatives, procedure for their preparation and pharmaceutical compositions containing them: EP, 0447285 [P]. 1991-09-18.
- [6] SOUVIE J C, BLANCO G I. Process for the synthesis of (7-methoxy-1-naphthyl) and its application in synthesis of agomelatine: US, 2005/0182267 [P]. 2005-08-18.
- [7] 唐家邓, 岑均达. 阿戈美拉汀的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(3): 161-162.
- [8] 蒋元森, 殷清华, 徐烘材, 等. 一种阿戈美拉汀的制备方法: 中国, 102875408 [P]. 2014-07-16.
- [9] 周世伟, 蹇 锋. 一种N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的制备方法: 中国, 101759591A [P]. 2010-06-30.
- [10] 哈杜安·C, 勒库夫·J P, 布拉格涅尔·N. 合成阿戈美拉汀的新方法: 中国, 101643434 [P]. 2010-02-10.
- [11] 张现毅, 俞建斌, 高红军, 等. 用于制备阿戈美拉汀的中间体及相关制备方法: 中国, 102531956 [P]. 2014-07-09.
- [12] 张桂森, 陈道鹏, 马彦琴, 等. 阿戈美拉汀的合成及其中间体: 中国, 101638376 [P]. 2010-02-03.
- [13] BACHMAN W E, HOKTO W J. The synthesis of 2-hydroxy-17-equilenone [J]. *J Am Chem Soc*, 1947, 69(1): 58-61.
- [14] ROBERT I S, GUIDO H D, DAVID L V, *et al.* Methoxybenzo[a]pyrene 4,5-oxides labeled with carbon-13: electronic effects in the NIH shift [J]. *J Org Chem*, 1985, 50(26): 5550-5556.
- [15] PATRICK D, DANIEL L, HAMID A M, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of novel naphthalenic and bioisosteric related amidic derivatives as melatonin receptor ligands [J]. *J Med Chem*, 1994, 37(20): 3231-3239.
- [16] 苏维·J C, 冈萨雷斯布兰科·I, 托米诺·G, 等. 阿戈美拉汀的新合成方法、新晶型及其药物组合物: 中国, 1680284 [P]. 2005-10-12.