

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:

### 注射用温敏凝胶在肿瘤局部治疗中的应用

管 丽, 张自鹏, 刘永军, 张 娜

### 药物与眼黑色素结合的体内外研究方法及其意义

王若男, 钱仪敏, 阮 斌, 宋 硕, 李 华



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

2020年9月

第51卷

Vol.51 No.9

ISSN 1001-8255



9 771001 825206



中国医药工业杂志

二〇二〇年

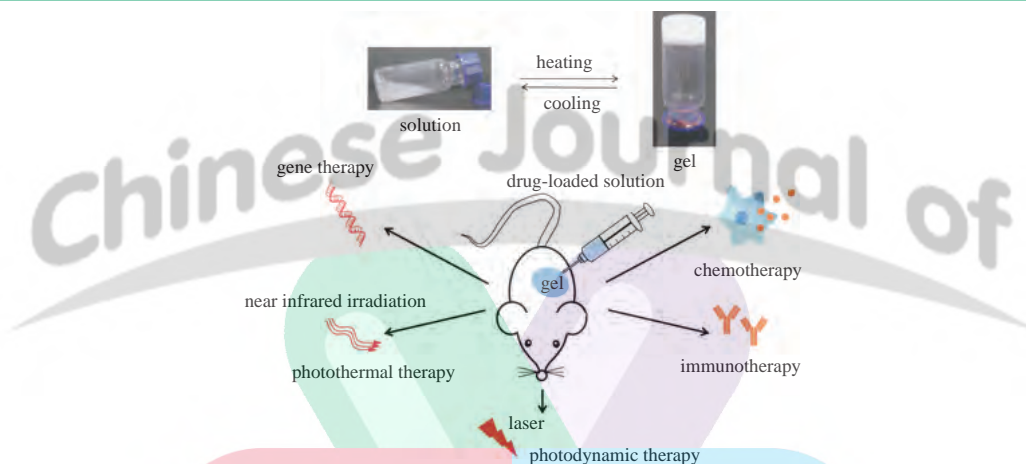
第五十一卷

第九期

第1091-1216页

## · 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1091** 注射用温敏凝胶在肿瘤局部治疗中的应用.....管 丽, 张自鹏, 刘永军, 张 娜\*  
Application of Injectable Thermosensitive Gels in Local Cancer Therapy.....  
.....GUAN L, ZHANG Z P, LIU Y J, ZHANG N\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.001

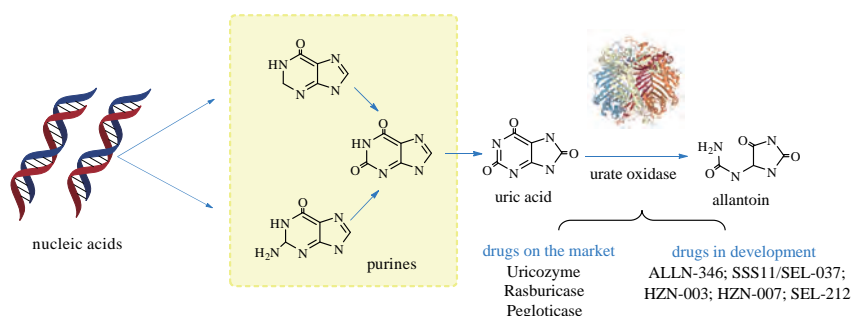


Injectable thermosensitive gels are typically made from a solution mixture of polymer matrix and antineoplastics that solidify *in situ* upon injection into the tumor sites, which are applied to different cancer therapeutic modalities as novel local drug delivery system.

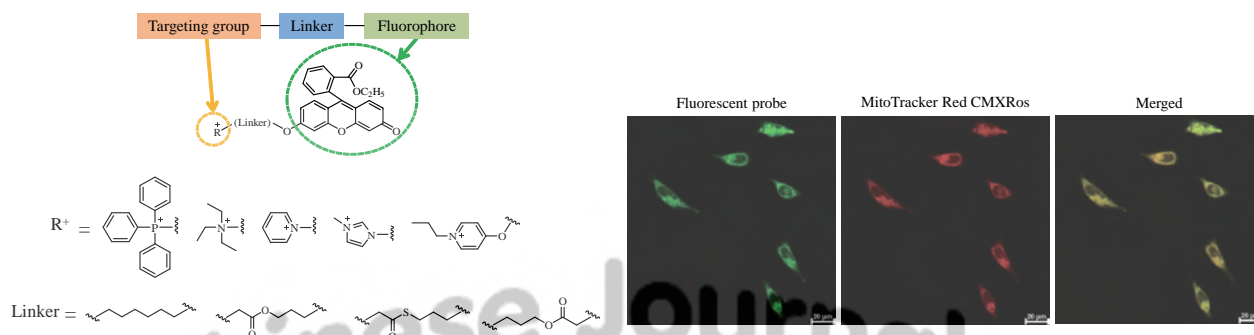
- 1099** 药物与眼黑色素结合的体内外研究方法及其意义.....王若男, 钱仪敏, 阮 斌, 宋 硕, 李 华\*  
*In vitro-in vivo* Research Methods and Significance of Binding of Drugs with Melanin.....  
.....WANG R N, QIAN Y M, RUAN B, SONG S, LI H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.002



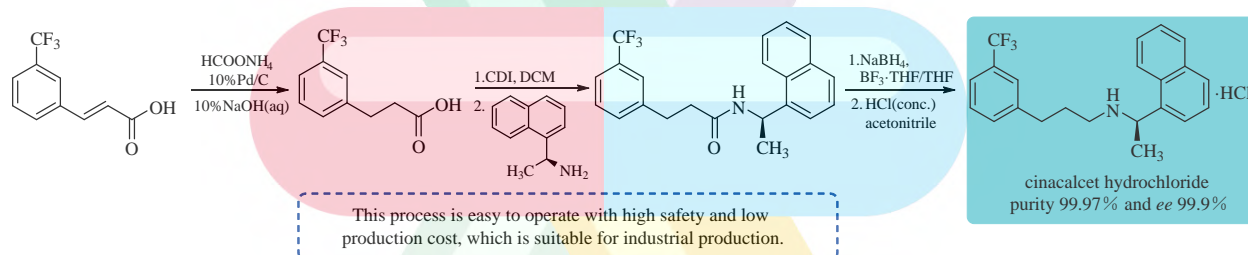
- 1107** 尿酸氧化酶类药物的研究进展.....王亚鹏, 路建光, 马 洁, 张庆彬, 冯 军\*  
Research Progresses of Urate Oxidase Drugs.....WANG Y P, LU J G, MA J, ZHANG Q B, FENG J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.003



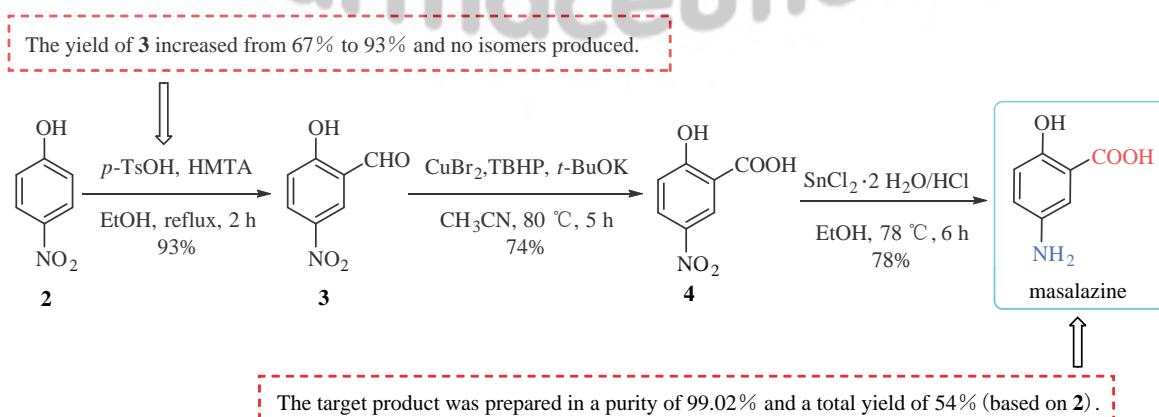
- 1118** 线粒体靶向荧光探针的合成及细胞毒性测试.....郝志强, 胡貽欣, 谢方洲, 傅磊\*  
 Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Mitochondria-targeted Fluorescent Probes.....  
 .....HAO Z Q, HU Y X, XIE F Z, FU L\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.004



- 1133** 盐酸西那卡塞的合成工艺改进.....陆俊, 王栋, 周海权, 冯玲玲, 郝忠言\*  
 Improved Synthetic Process of Cinacalcet Hydrochloride.....  
 .....LU J, WANG D, ZHOU H Q, FENG L L, HAO Z Y\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.005

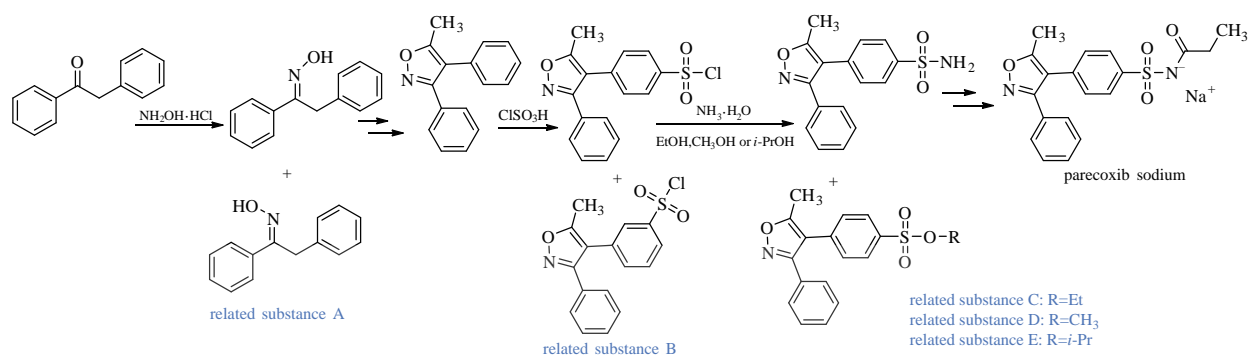


- 1136** 美沙拉嗪的合成工艺改进.....张文雯, 翁智兵, 巩冰倩, 王聿鹏, 叶爱英  
 Improved Synthetic Process of Masalazine.....  
 .....ZHANG W W, WENG Z B, GONG B Q, WANG Y P, YE A Y  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.006



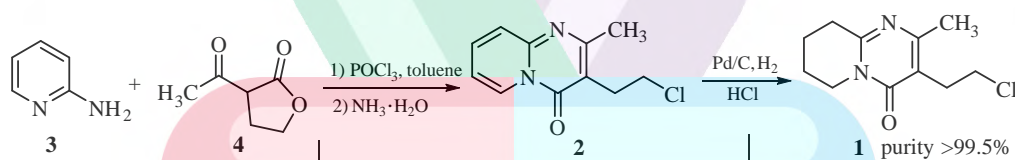


**1139** 帕瑞昔布钠有关物质的合成与结构鉴定.....齐创宇  
 Synthesis and Identification of the Related Substances of Parecoxib Sodium.....QI C Y  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.007



Five related substances of parecoxib sodium were synthesized. Among them, the related substances D and E have not been reported in literature. The geometric configuration of deoxybenzoin oxime and the correct structure of mono-substituted sulfonyl chloride by-product were confirmed.

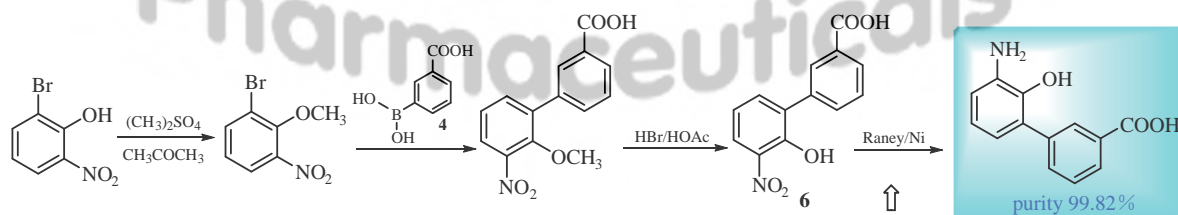
**1144** 利培酮关键中间体的合成工艺改进.....金永君, 黄文锋, 胡佳兴, 张 剑, 余文龙\*  
 Improved Synthetic Process of Key Intermediate of Risperidone.....JIN Y J, HUANG W F, HU J X, ZHANG J, YU W L\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.008



The toluene solution of **3** and **4** was added dropwise to POCl<sub>3</sub>, and the yield by the above feeding method could be increased from 52% to 80%.

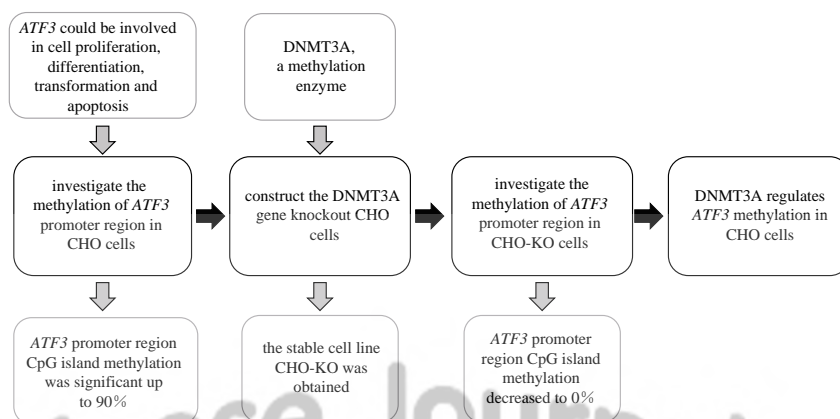
9% Hydrochloric acid aqueous solution as the solvent (about 4 eq HCl of **2**) could inhibit the formation of dechlorination impurity.

**1147** 3'-氨基-2'-羟基联苯-3-羧酸的合成工艺改进.....高 纪, 王国瑞, 臧 超, 张贵民\*  
 Improved Synthetic Process of 3'-Amino-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic Acid.....GAO J, WANG G R, ZANG C, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.009

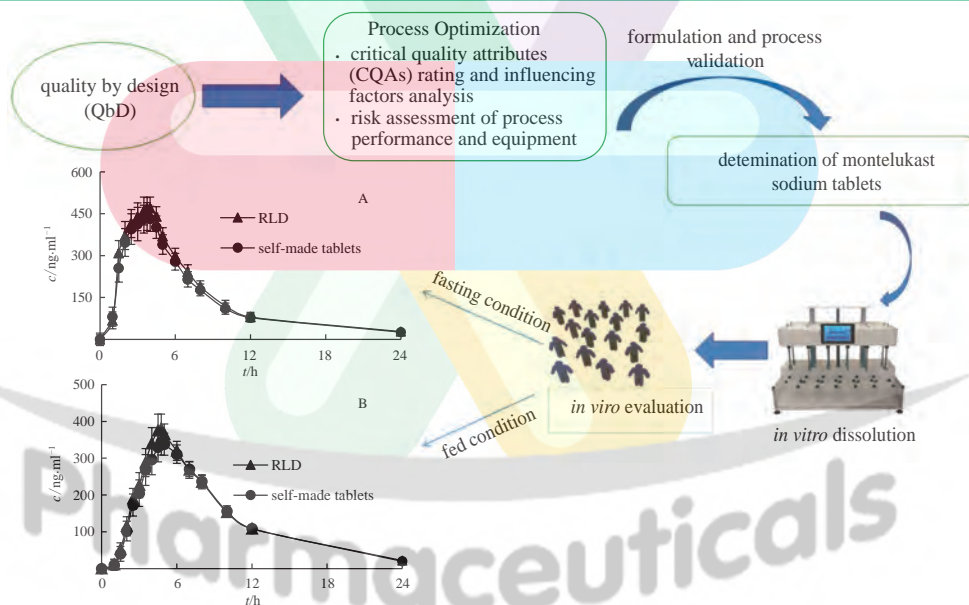


In this process, raney nickel/hydrogen system was used to the reduction of **6** under normal pressure condition, thus avoiding high pressure operation.

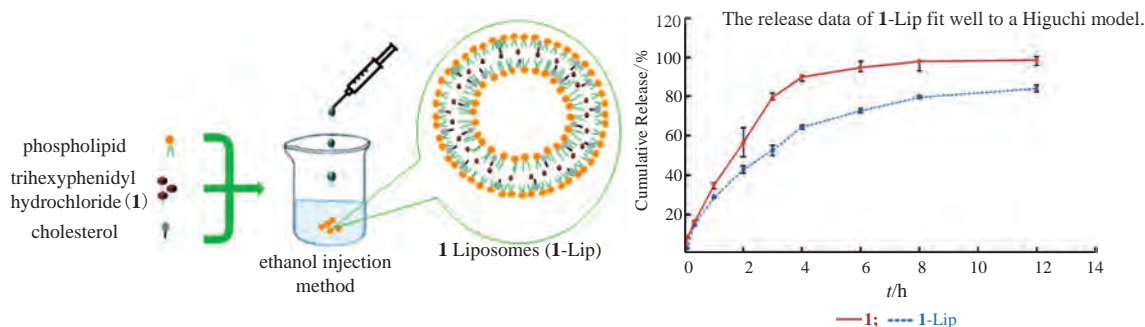
- 1150** CHO 细胞中DNMT3A 对ATF3 基因甲基化的影响……张梦筱, 王佳贤, 朱建伟, 路慧丽\*  
Effect of DNMT3A on the Methylation of ATF3 Gene in CHO Cells……ZHANG M X, WANG J X, ZHU J W, LU H L\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.010



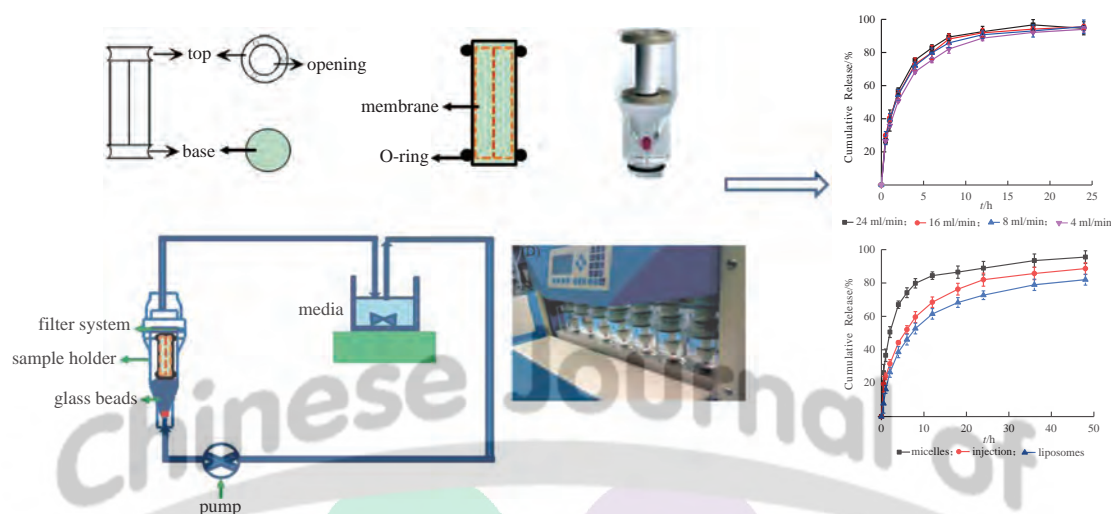
- 1158** 孟鲁司特钠片的工艺验证研究及其体内外评价……寻明金, 张贵民, 冯 中\*, 崔庆艳, 姜修婷  
Process Validation and *in vitro-in vivo* Evaluation of Montelukast Sodium Tablets……XUN M J, ZHANG G M, FENG Z\*, CUI Q Y, JIANG X T  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.011



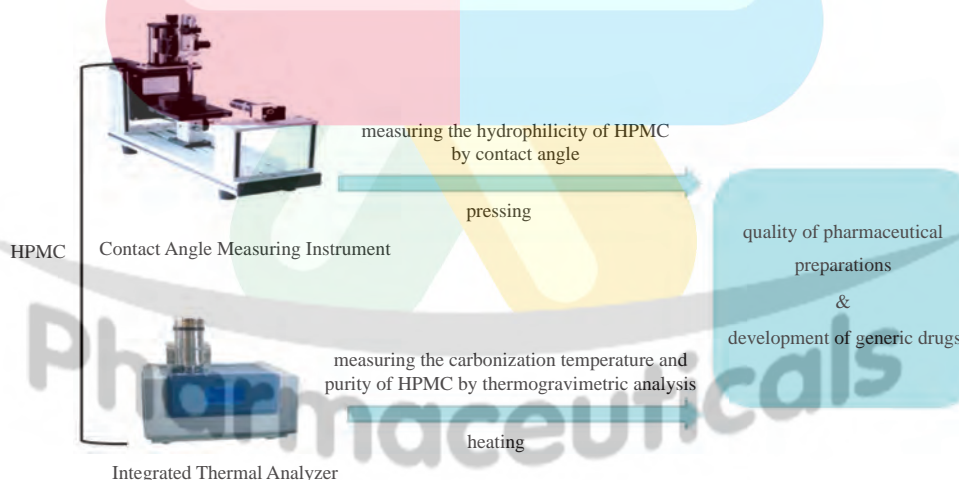
- 1165** 经鼻用盐酸苯海索脂质体的处方工艺研究……潘 涛, 肖 雪, 费培哲, 周建文, 韩翠艳\*  
Investigation on Formulation and Preparation Process of Trihexyphenidyl Hydrochloride Liposomes for Nasal Administration……PAN T, XIAO X, FEI P Z, ZHOU J W, HAN C Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.012



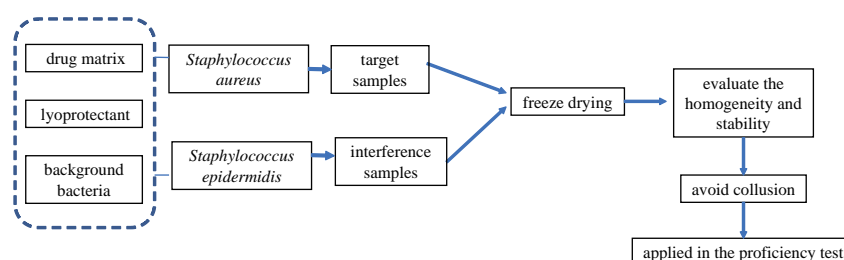
- 1172** 新型的配备透析适配器的流通池法用于评价紫杉醇聚合物胶束体外释放的研究.....尚萍萍, 郝贵周, 郑 华, 陈小伟, 张贵民\*  
A Novel Flow-through Cell Method Based on Dialysis Adapter for Evaluating *in vitro* Release of Paclitaxel Polymeric Micelles.....SHANG P P, HAO G Z, ZHENG H, CHEN X W, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.013



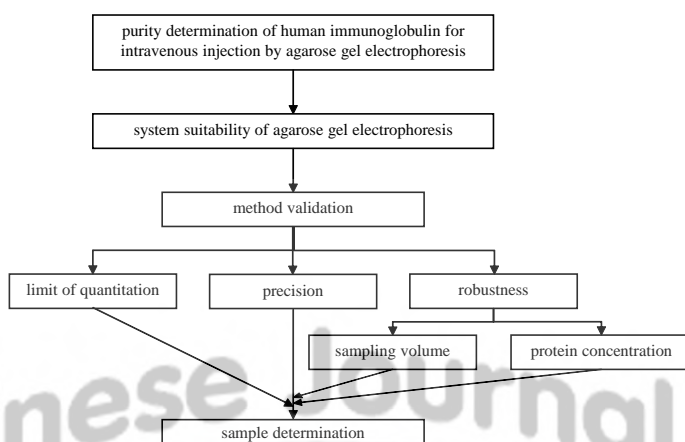
- 1178** 羟丙甲纤维素的来源差异对其性质及功能性的影响.....宫艳畅, 杨白雪, 孙瑞濛, 孙会敏, 李三鸣\*  
Effect of Different Sources on Properties and Functions of HPMC.....GONG Y C, YANG B X, SUN R M, SUN H M, LI S M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.014



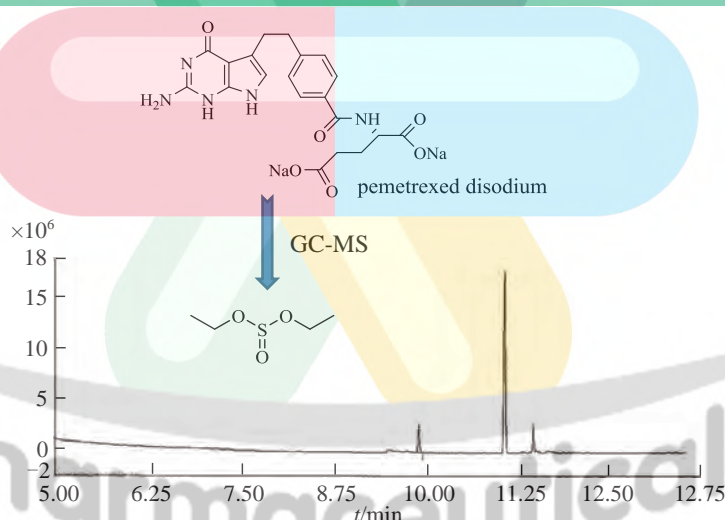
- 1184** 药品中金黄色葡萄球菌能力验证样品的研制及应用.....杨 燕, 范一灵, 李 芳, 秦 峰, 杨美成\*  
Development and Application of the Proficiency Test Program for *Staphylococcus Aureus* Detection in Pharmaceuticals.....YANG Y, FAN Y L, LI F, QIN F, YANG M C\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.015



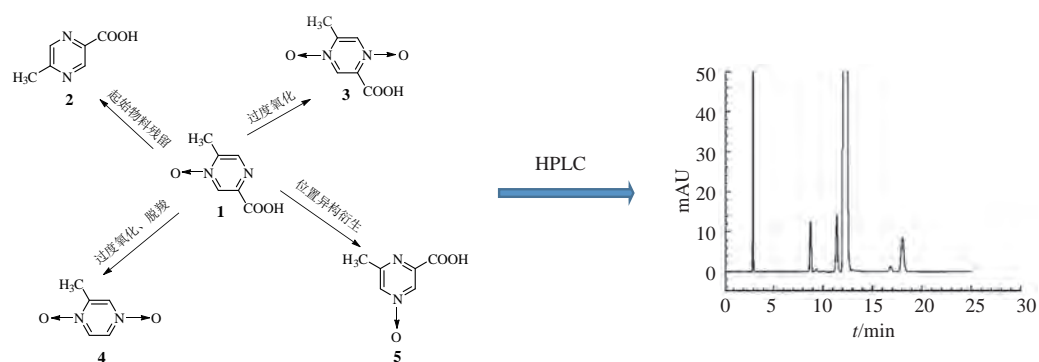
- 1189 琼脂糖凝胶电泳法测定静注人免疫球蛋白纯度.....柯兵兵, 王德蓉, 巫建翔, 谢育媛, 姜 红, 郭江红\*  
Purity Determination of Human Immunoglobulin for Intravenous Injection by Agarose Gel Electrophoresis.....KE B B, WANG D R, WU J X, XIE Y Y, JIANG H, GUO J H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.016



- 1194 培美曲塞二钠中亚硫酸二乙酯的 GC-MS 法测定.....卢红华, 孙建合, 李 娜, 冯 中, 张贵民\*  
Determination of Diethyl Sulfite Inpemetrexed Disodium by GC-MS.....LU H H, SUN J H, LI N, FENG Z, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.017



- 1197 阿昔莫司有关物质的 HPLC 法测定.....孙建合, 李 倩, 刘德鹏, 冯 中, 张贵民\*  
Determination of the Related Substances in Acipimox by HPLC.....SUN J H, LI Q, LIU D P, FENG Z, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.018





- 1202** HPLC 法同时测定医用橡胶中 4 种添加剂.....翟小语, 吴 莹, 张毅兰\*  
 Simultaneous Determination of Four Additives in Medical Rubber Materials by HPLC.....  
 .....ZHAI X Y, WU Y, ZHANG Y L\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.019



· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1208** 药品超标与超常结果调查处理.....颜若曦, 曹 轶, 翟铁伟, 董江萍\*  
 Investigation and Handling of OOS and OOT Results.....YAN R X, CAO Y, ZHAI T W, DONG J P\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.020

- 1213** 科研院所成为上市许可持有人的挑战与机制探索.....任晓辰, 陈先红\*  
 The Challenges and Mechanisms of Research Institutes Becoming MAH.....REN X C, CHEN X H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.021

· 其他 ·

广告索引 (1171)

Pharmaceuticals



## 2021 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，中国药文学文摘，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

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.9 September 10, 2020

©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	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
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。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\*126\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2020-09

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

**《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) (<sup>△</sup>常务副主任编委)**

陈代杰<sup>△</sup> (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<sup>△</sup> (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄<sup>△</sup> (ZHOU Weicheng)

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

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

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 Yaqiu)

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)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

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)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

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 Yushu)

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)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

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)

\*院士

**《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)**

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 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), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 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; 山东罗欣药业集团股份有限公司; 浙江海正集团有限公司



## 利培酮关键中间体的合成工艺改进

金永君, 黄文锋, 胡佳兴, 张 剑, 余文龙\*

(浙江华海药业股份有限公司, 浙江台州 317016)

**摘要:** 本研究改进了利培酮关键中间体 3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1)的合成工艺。以 2-氨基吡啶(3)、2-乙酰基- $\gamma$ -丁内酯(4)和三氯氧磷为原料,经环合氯化反应得到环合物 3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2),再经氢化得到目标产物 1,纯度大于 99.5%,总收率 72%(以 3 计)。在环合氯化反应中,投料方式对反应收率有着显著影响,将 3 和 4 的甲苯溶液滴加到三氯氧磷中,产率可由 52% 提高到 80%;氢化反应中以水为溶剂,盐酸用量为反应体系的 9%(约 2 的 4 倍摩尔质量)时可抑制脱氯杂质的产生。本工艺适合工业化生产。

**关键词:** 利培酮; 关键中间体; 氢化; 合成; 工艺改进

中图分类号: R971+.4; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)09-1144-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.008

## Improved Synthetic Process of Key Intermediate of Risperidone

JIN Yongjun, HUANG Wenfeng, HU Jiaying, ZHANG Jian, YU Wenlong\*

(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 317016)

**ABSTRACT:** The improved synthetic process of 3-(2-chloroethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(1), a key intermediate of risperidone, was reported. 2-Aminopyridine(3) reacted with 2-acetyl- $\gamma$ -butyrolactone(4) in  $\text{POCl}_3$  to give 3-(2-chloroethyl)-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one(2), followed by the hydrogenation catalyzed by Pd/C to obtain the target compound with a total yield of 72% (based on 3), and the purity was more than 99.5%. Feeding orders had a significant effect on the yield of intermediate 2. The toluene solution of 3 and 4 was added dropwise to  $\text{POCl}_3$ , and the yield by the above feeding method could be increased from 52% to 80%. In the hydrogenation reaction, 9% hydrochloric acid aqueous solution as the solvent (about 4 eq HCl of 2) could help to inhibit the formation of dechlorination impurity. This process reported herein was suitable for industrial production.

**Key Words:** risperidone; key intermediate; hydrogenation; synthesis; process improvement

3-(2-氯乙基)-2-甲基-6,7,8,9-四氢-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1),是合成利培酮(risperidone)的关键中间体<sup>[1-3]</sup>。该氯代物中间体 1 经一步合成即可得到利培酮。

目前文献报道 1 的合成路线为 2-氨基吡啶(3)和 2-乙酰基- $\gamma$ -丁内酯(4)环合氯化得到环合物中

间物 3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(2),再经氢化得到目标产物 1。其中环合物中间体 2 的合成路线主要有 2 条。① 3 和 4 脱水生成亚胺中间体(图 1),再在三氯氧磷作用下环合氯化得到环合物中间体 2,其中亚胺中间体收率为 83%,环合氯化收率为 72%,环合物总收率为 60%<sup>[4-6]</sup>。该工序中间体需要分离纯化,总收率不高,生产成本高。② 3、4 和三氯氧磷一步反应合成环合物中间体 2<sup>[7]</sup>。该工序虽然操作简单,但是三氯氧磷用量大(3 的 5 倍摩尔质量),产生大量含磷废水,该工艺收率低(52%),后续报道发现调整物料配比,收率可以提高到 75%,但需高温下淬

收稿日期: 2020-03-18

作者简介: 金永君(1972—),男,本科,从事药物合成工艺研究。

Tel: 13566869018

E-mail: jinyongjun@huahaipharm.com

通信联系人: 余文龙(1990—),男,博士,从事药物合成工艺研究。

Tel: 15205860316

E-mail: yuwenlong@huahaipharm.com



灭三氯氧磷，工业生产有一定危险性<sup>[8]</sup>。环合物中间体 **2** 氢化制备氯代物 **1** 目前主要使用钯炭为催化剂，氢化反应中易生成脱氯杂质 3-乙基-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4*H*-吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (**6**)，该杂质需要反复精制去除，影响质量收率<sup>[9]</sup>。

本研究对上述路线进行了改进。①研究发现，三氯氧磷和 **4** 反应易形成氯代杂质 (Z)-3-(1-氯亚乙基)二氢呋喃-2-酮 (**5**，图 2)。根据反应动力学分析，改变投料方式可以提高三氯氧磷浓度，降低副反应发生，减少三氯氧磷用量，提高反应产率。环合物工序投料由一锅投料改为 **3** 和 **4** 混合液滴加到三氯氧磷中反应，可使氯代杂质 **5** 由 28.3% 减少至 9.24%，产率由 52% 提高至 80%。②钯催化氢化合成 **1** 时，在二氯甲烷、四氢呋喃、乙醇或乙酸乙酯等有机溶剂条件下，脱氯杂质 **6** 产生明显，高达 11.26%。而以水为溶剂时，盐酸作为添加剂能够有效抑制脱氯杂质 **6** 产生，盐酸用量越多，脱氯杂质 **6** 越少，当盐酸用量为反应体系的 9% (约 2

的 4 倍摩尔质量) 时，反应中脱氯杂质 **6** 未检出。改进后的工艺总收率为 72% (以 **3** 计)，已通过中试验证。

## 实验部分

### 3-(2-氯乙基)-2-甲基吡啶并[1,2-*a*]嘧啶-4-酮 (**2**)

将甲苯 (500 ml)、**3** (江西碧瑞科技有限公司, 99.8%, 57 g, 0.61 mol) 和 **4** (浙江联盛化学股份有限公司, 99.0%, 150 g, 1.17 mmol) 混合搅拌溶清，然后将上述溶液于 90 ~ 95 °C 滴加至三氯氧磷 (上海金安实业有限公司, 99.6%, 320 g, 2.13 mol) 中，控制滴加时间为 3 h，滴毕，反应 7.5 ~ 8.5 h。用水 (650 ml) 于 0 ~ 10 °C 淬灭反应，分液，有机相弃去，水相用 22% 氨水 (1 100 ml) 调至 pH 6 ~ 7，继续搅拌 1 h，过滤，滤饼于 50 ~ 60 °C 减压干燥 8 h 得类白色固体 **2** (107 g, 80%)，纯度 99.93%，**3**、**4** 和氯代杂质 **5** 均未检出 [HPLC 峰面积归一化法：色谱柱 Waters Symmetry C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm×100 mm，

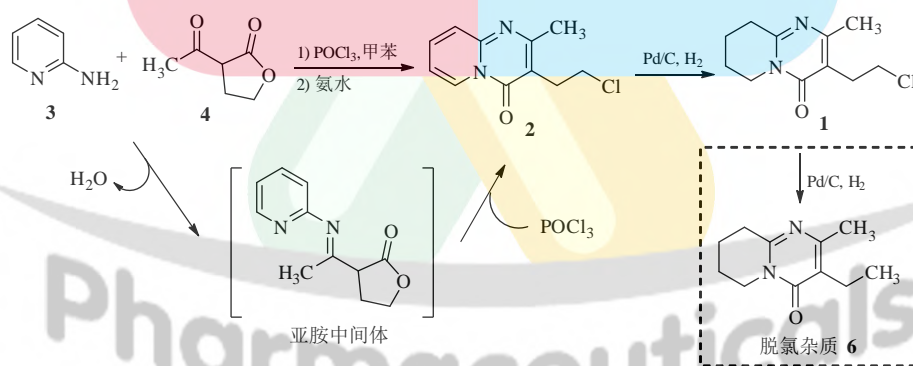


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

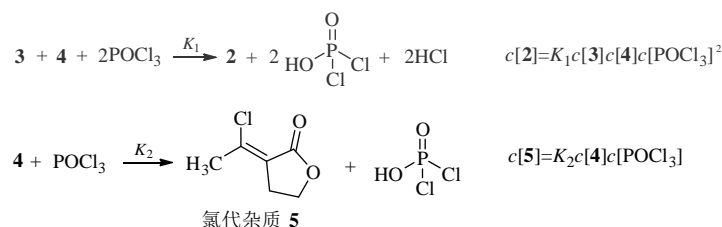


图 2 合成 **2** 的反应动力学分析

Fig.2 Reaction Kinetic Analysis of Synthesis of **2**

3.5  $\mu\text{m}$ ) ; 流动相 缓冲液 (称取 15.4 g 乙酸铵, 加水 1 000 ml, 用三乙胺调至 pH 6.5) : 甲醇 : 水 (100 : 150 : 750) ; 检测波长 230 nm ; 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$  ; 流速 0.8 ml/min ; 保留时间 **2** 18.8 min, **3** 3.9 min, **4** 7.3 min, 氯代杂质 **5** 13.2 min]。mp 145.3 ~ 146.1  $^{\circ}\text{C}$  (文献<sup>[6]</sup> : 140 ~ 142  $^{\circ}\text{C}$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.92 ~ 8.95 (m, 1H), 7.62 ~ 7.68 (m, 1H), 7.52 ~ 7.56 (m, 1H), 7.04 ~ 7.09 (m, 1H), 3.77 ~ 3.82 (m, 2H), 3.53 (d,  $J=4$  Hz, 3H), 3.14 ~ 3.18 (m, 2H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.77, 157.63, 148.76, 135.41, 126.91, 125.78, 115.04, 111.68, 42.62, 30.52, 22.88 ; HRMS ( $m/z$ ) : 223.062 6 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>。

### 3-(2-氯乙基)-6,7,8,9-四氢-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (**1**)

将 **2** (90 g, 0.41 mol)、水 (380 g) 和浓盐酸 (衢州市诺尔化工有限公司, 38%, 155 g, 1.61 mol) 混合溶清后, 加入钯炭 [庄信万丰 (上海) 催化剂有限公司, 钯含量 7%, 水含量 56%] 14.44 g, 控制氢化釜内压力 0.15 ~ 0.25 MPa、温度 20 ~ 30  $^{\circ}\text{C}$  氢化 8 h。氢化结束, 氢化液用 30% 氢氧化钠溶液 (215 g, 1.62 mol) 调至 pH 8 ~ 9, 继续搅拌 1 h, 过滤, 滤饼于 50 ~ 60  $^{\circ}\text{C}$  减压干燥 8 h, 得白色固体 **1** (82.46 g, 90%), 纯度 99.91%, **2** 和脱氯杂质 **6** 未检出 [HPLC 峰面积归一化法: 色谱柱 ACE Ultra Core 2.5 Super  $\text{C}_{18}$  柱 (100 mm $\times$ 4.6 mm, 2.5  $\mu\text{m}$ ) ; 流动相 缓冲液 (称取 1.54 g 乙酸铵, 加入水 1 000 ml, 用三乙胺调至 pH 6.0) : 甲醇 (70 : 30) ; 检测波长 260 nm ; 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$  ; 流速 1.0 ml/min ; 保留时间 **1** 8.6 min, **2** 9.9 min, 脱氯杂质 **6** 7.3 min]。mp 76.0 ~ 77.0  $^{\circ}\text{C}$  (文献<sup>[8]</sup> : 75 ~ 77  $^{\circ}\text{C}$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78 ~ 3.87 (m, 2H), 3.58 ~ 3.70 (m, 2H), 2.74 ~ 2.94 (m, 4H), 2.16 ~ 2.26 (m, 3H), 1.75 ~ 1.92 (m, 4H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.21, 159.70,

156.52, 117.18, 42.78, 42.65, 31.42, 29.97, 21.85, 21.59, 19.14 ; HRMS ( $m/z$ ) : 227.094 1 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>。

按上述条件中试放大 1 000 倍, **1** 总收率 72% (以 **3** 计), 纯度 99.83%, 环合物 **2** 和脱氯杂质 **6** 的含量分别为 0.02% 和 0.01%。

### 参考文献:

- [1] 陆学华, 潘莉, 唐承卓, 等. 利培酮的合成[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(2): 89-91.
- [2] FODOR T, SZABO G, DEMETER A. A process for the preparation of risperidone: WO, 2006/046082A1 [P]. 2006-05-04.
- [3] REDDY B, SUDHAKAR S, CHAKKA R, *et al.* Process for the preparation of pure 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]-ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one: US, 2006004199 [P]. 2006-01-05.
- [4] SALL C, DESBOIS N, PAQUELET S, *et al.* An efficient route to a 5,6-dihydropyrano[3,4-b]pyridin-8-one core in two steps from enaminolactones [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(8): 1301-1304.
- [5] KRISHNAMURTHY B, VINAYA K, PRASANNA D S, *et al.* Synthesis of 2-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one derivatives as antimicrobial agents [J]. *Lett Drug Des Discovery*, 2011, 8(10): 988-995.
- [6] MALLESHA L, MOHANA K N, VEERESH B, *et al.* Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of 2-methyl-3-(2-piperazin-1-yl-ethyl)-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one derivatives against human cancer cell lines [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2012, 35(1): 51-57.
- [7] KIM N, LEE J, LEE M, *et al.* Method for preparing risperidone: WO, 2004/035573 [P]. 2004-04-29.
- [8] 李瑞建, 郑雪清, 房艳芬, 等. 利培酮嘧啶中间体的合成工艺研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(22): 34-35.
- [9] DE SMET K, VAN DUN J, STOKBROEKX B, *et al.* Selectivity control by use of near-IR for a hydrogenation process [J]. *Org Process Res Dev*, 2005, 9(3): 344-347.