

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：

抗新型冠状病毒肺炎口服药S-217622合成路线综述

陈港生，郭珩，张福利*

新型冠状病毒肺炎治疗药物的最新研发进展

余悦，邱晓燕，钟明康*

粉末机械干法包衣研究进展

黄永清，叶英，周良良，陈振华*



微信号：cjph-yygy



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

6

2022年6月

第53卷

Vol.53 No.6

ISSN 1001-8255



9 771001 825220

0 6>

中国医药工业杂志

二〇二二年

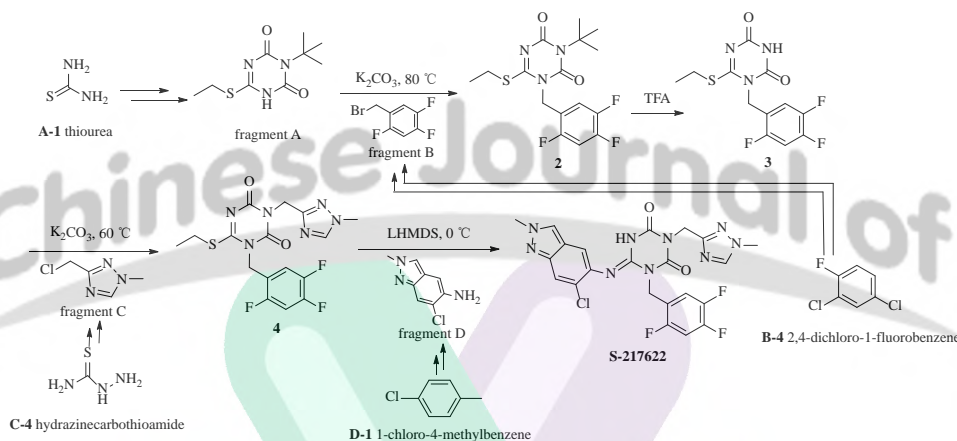
第五十三卷

第六期

第763-924页

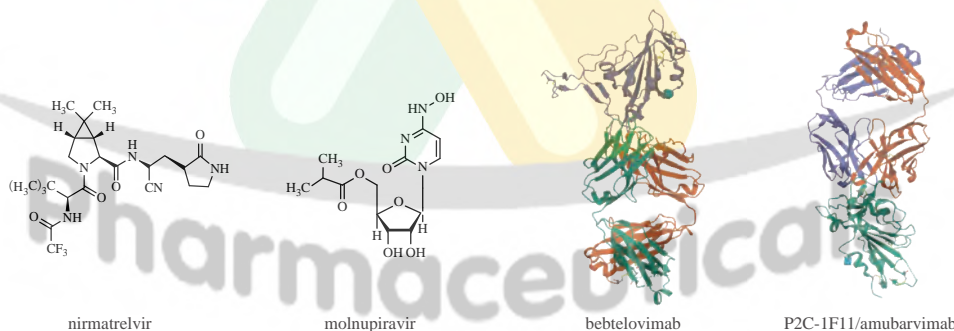
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 763 抗新型冠状病毒肺炎口服药 S-217622 合成路线综述.....陈港生, 郭 珩, 张福利*
 Review of Synthetic Routes of an Oral Anti-COVID-19 Drug S-217622.....
CHEN G S, GUO H, ZHANG F L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.001

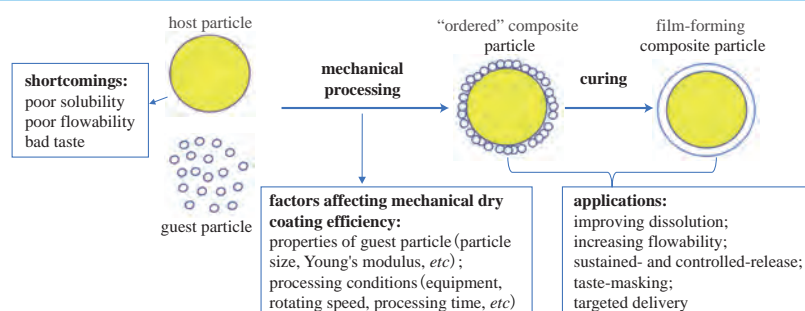


S-217622 is spliced from fragment A, fragment B, fragment C, and fragment D. The syntheses of fragment B and fragment C are particularly important. Starting with 2,4-dichloro-1-fluorobenzene, the fragment B synthesized by route 3 has industrial value; the fragment C synthesized by route 3 using hydrazinecarbothioamide as the starting material has industrial value.

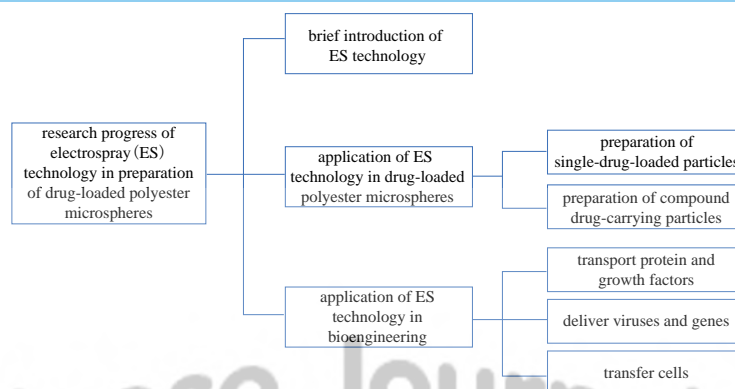
- 775 新型冠状病毒肺炎治疗药物的最新研发进展.....余 悦, 邱晓燕, 钟明康*
 An Update on Research Progress of Therapeutic Agents for COVID-19.....
YUE Y, QIU X Y, ZHONG M K*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.002



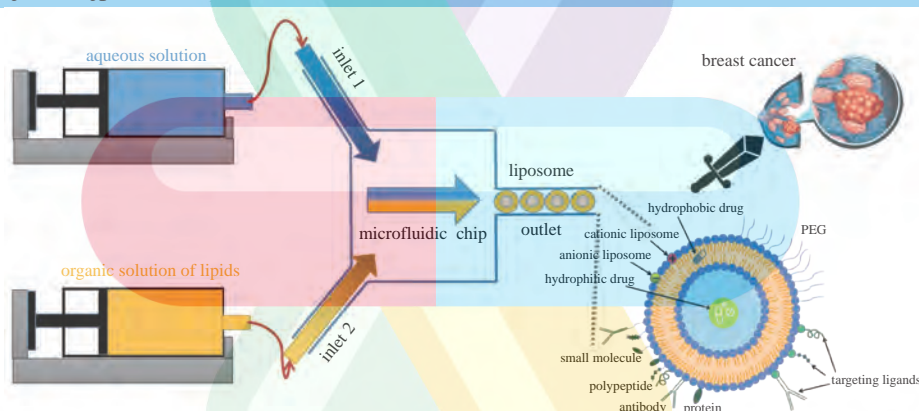
- 785 粉末机械干法包衣研究进展.....黄永清, 叶 英, 周良良, 陈振华*
 Research Progress of Mechanical Dry Particle Coating.....
HUANG Y Q, YE Y, ZHOU L L, CHEN Z H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.003



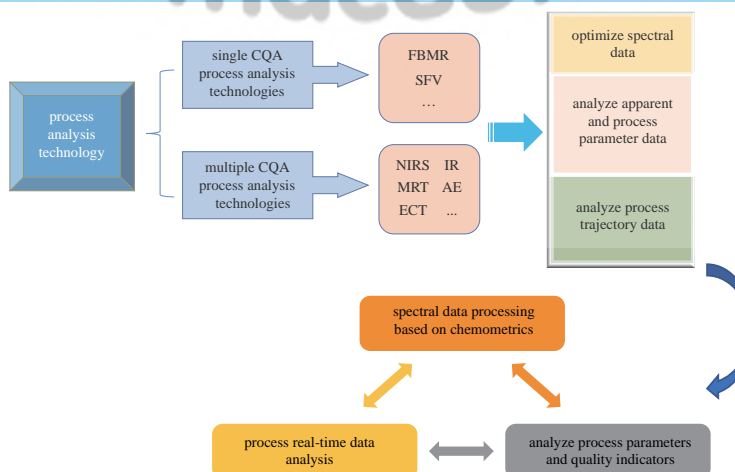
- 794 电喷雾技术在制备载药聚酯微球中的研究进展.....刘红星, 赵 锋*, 马银玲, 王仪琛, 曹德英*
Research Progress of Electrospray Technology in Preparation of Drug-loaded Polyester Microspheres.....LIU H X, ZHAO F*, MA Y L, WANG Y C, CAO D Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.004



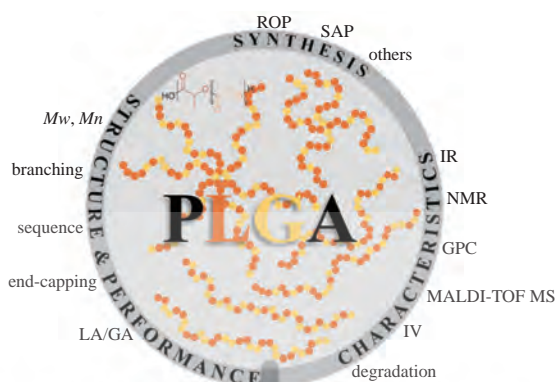
- 801 微流控流体动力聚焦技术制备的脂质体及靶向乳腺癌的新策略.....金 毅, 苏明珠, 郭 静, 吕松伟, 蔡志强*
Preparation of Liposomes by Microfluidic Hydrodynamic Focusing Technology and Application in the Treatment of Breast Cancer.....JIN Y, SU M Z, GUO J, LYU S W, CAI Z Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.005



- 811 过程分析技术在流化床制粒过程中的应用进展.....张大玮, 田 埂, 熊皓舒*, 章顺楠*, 闫凯境
Application Progress of Process Analysis Technology in Fluidized Bed Granulation Process.....ZHANG D W, TIAN G, XIONG H S*, ZHANG S N*, YAN K J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.006

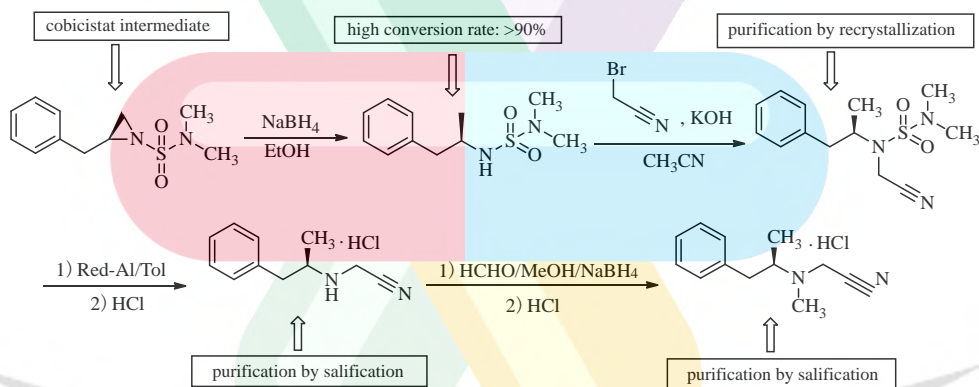


- 819 聚丙交酯-乙交酯的合成及表征的研究进展……顾伟楠, 田 阳, 赵子明, 张 慧, 郑爱萍*
Research Progress of Synthesis and Characterization of Poly (lactide-co-glycolide)……………
……………GU W N, TIAN Y, ZHAO Z M, ZHANG H, ZHENG A P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.007



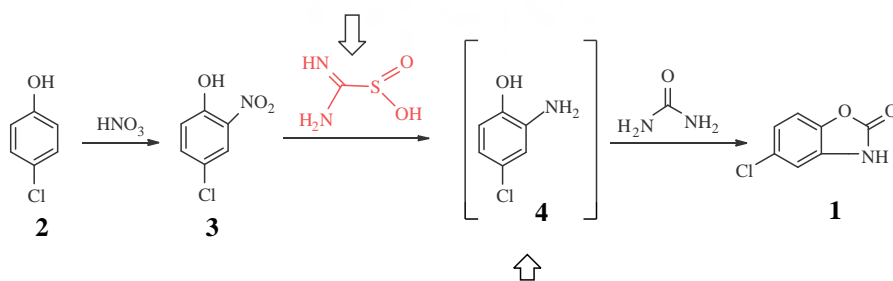
· 研究论文 (Paper) ·

- 833 盐酸司来吉兰的合成新方法……田 磊, 廖结海, 程 俊, 蔡玉磊, 彭介伟
A New Synthetic Method of Selegiline Hydrochloride……………
……………TIAN L, LIAO J H, CHENG J, CAI Y L, PENG J W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.008



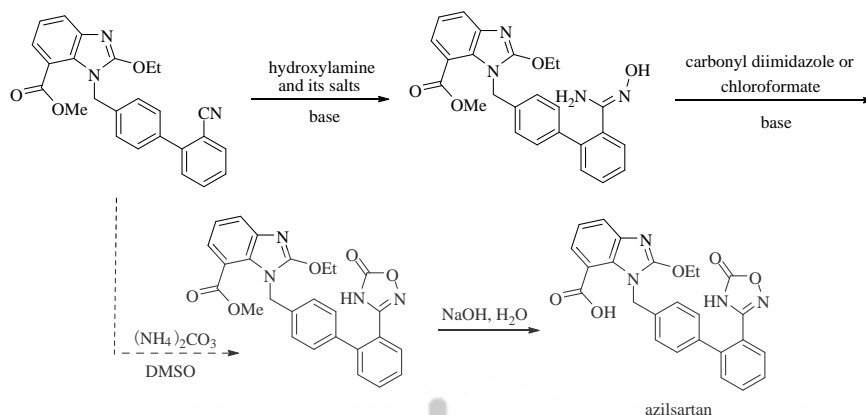
- 837 氯唑沙宗的合成工艺优化……杨文艳, 崔建兰, 王 俊, 荆晓荣, 刘梦鸽, 赵林秀*
Improved Synthetic Process of Chlorzoxazone……………
……………YANG W Y, CUI J L, WANG J, JING X R, LIU M G, ZHAO L X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.009

The synthetic process for 4 from 3 had not yet been reported in literature.

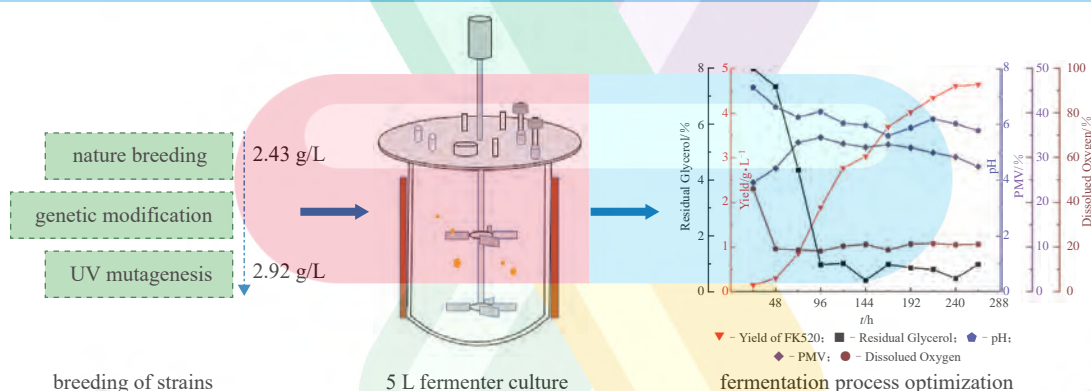


Chlorzoxazone (1) was synthesized with a purity of 99.81% and an overall yield of 76% (based on 2).

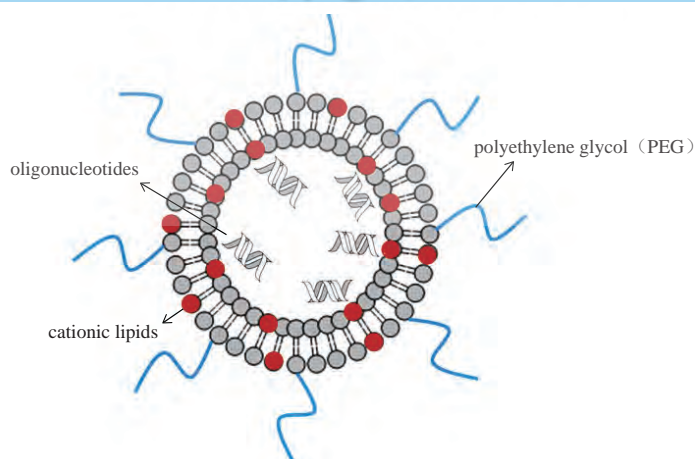
- 840 阿齐沙坦合成的新工艺.....彭文毫
New Synthetic Process of Azilsartan.....PENG W H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.010



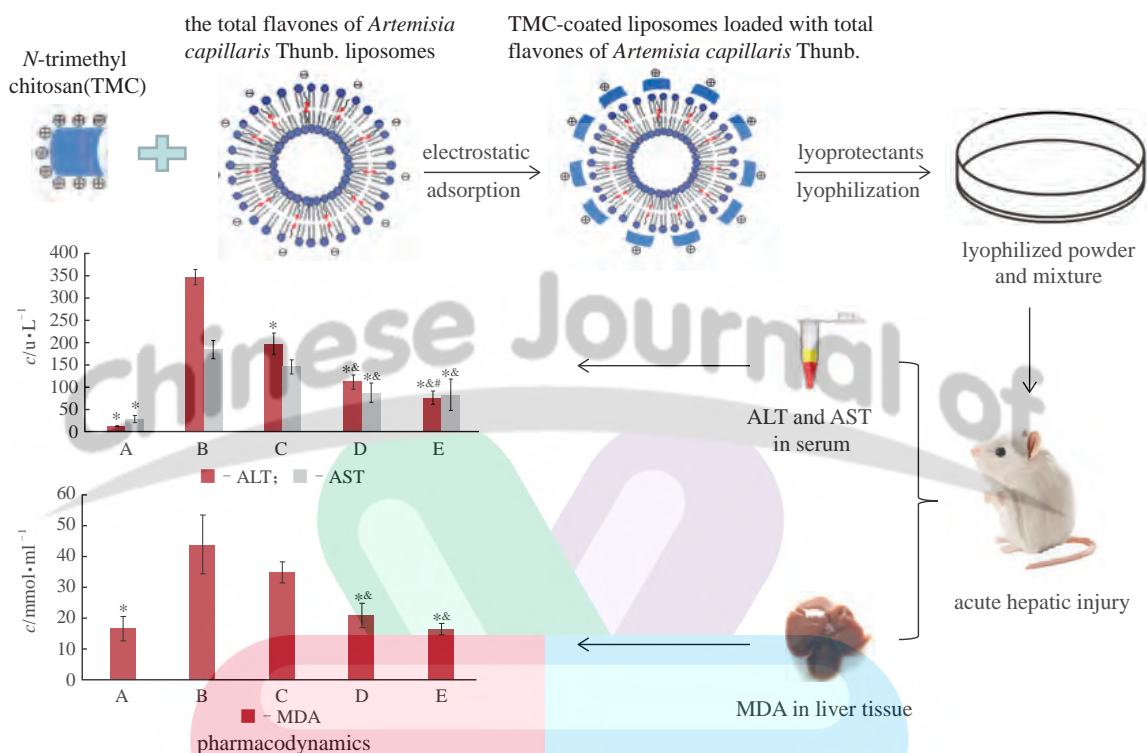
- 842 子囊霉素生产菌种的选育及发酵优化.....刘倩倩, 吴远杰, 张正玉, 陈少欣
Breeding and Fermentation Optimization of Ascomycin Producing Strains.....LIU Q Q, WU Y J, ZHANG Z Y, CHEN S X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.011



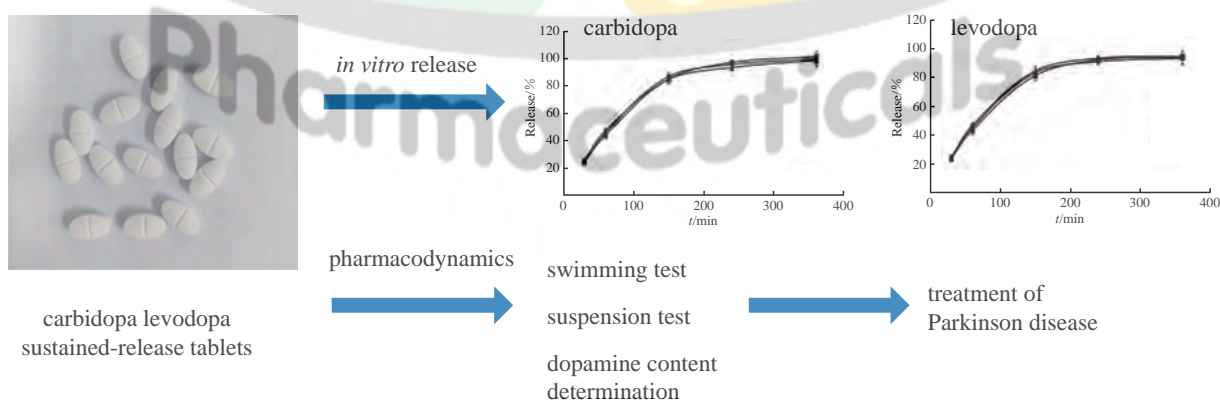
- 849 载反义寡核苷酸 G3139 脂质纳米粒的制备及药效学初步评价.....孙慧萍, 徐 凯, 张国喜, 陈文忠, 程 光*
Preparation and Preliminary Efficacy Evaluation of Lipid Nanoparticles Loaded with Antisense Oligonucleotide G3139.....SUN H P, XU K, ZHANG G X, CHEN W Z, CHENG G*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.012



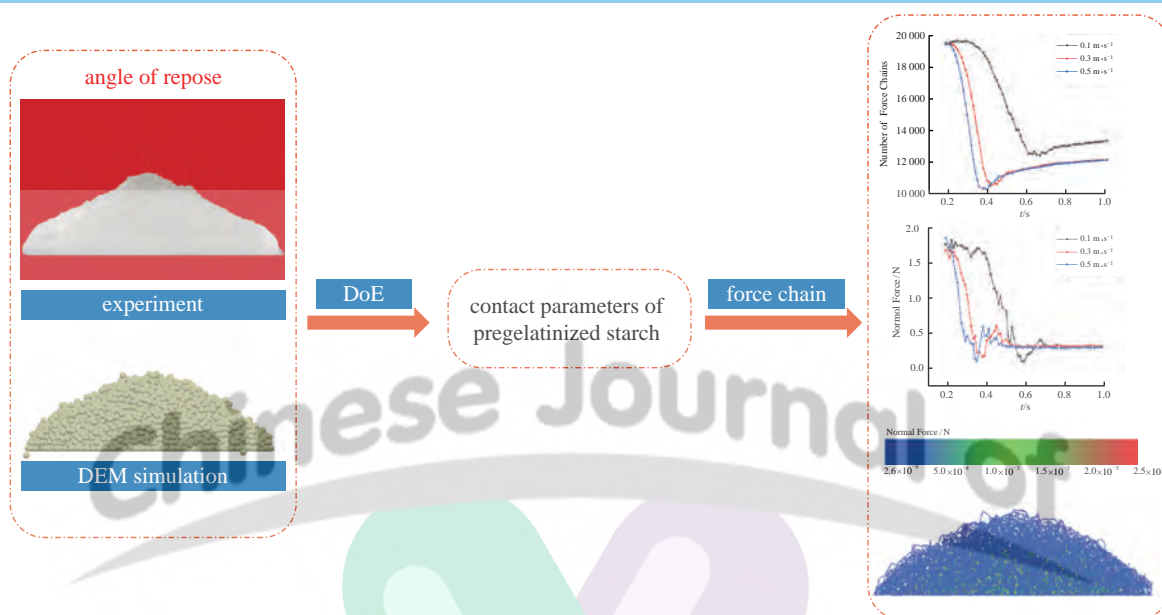
- 857** *N*-三甲基壳聚糖包覆茵陈总黄酮脂质体的制备及对小鼠急性肝损伤的保护作用.....倪 斌, 高 畅, 方春云, 李 燕, 郭春钰*
Preparation of *N*-Trimethyl Chitosan-coated Liposomes Loaded with Total Flavones of *Artemisia capillaris* Thunb. and Protective Effect on Acute Hepatic Injury in Mice.....NI B, GAO C, FANG C Y, LI Y, GUO C Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.013



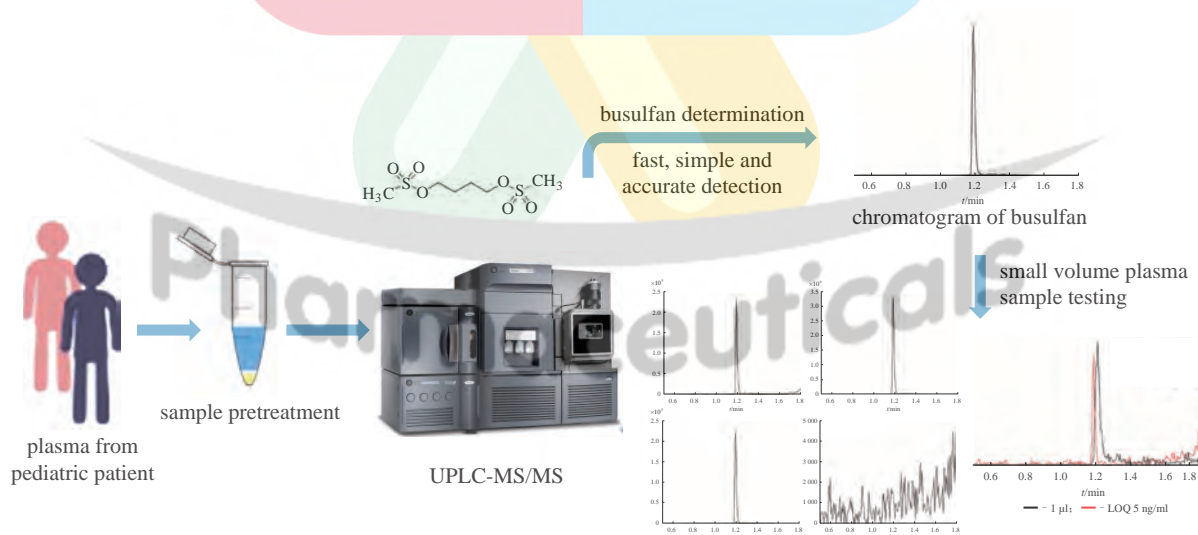
- 862** 卡比多巴左旋多巴缓释片的研制及药效学评价.....郭 辉, 寻明金, 冯 中*, 张贵民*, 崔庆艳
Preparation and Pharmacodynamic Evaluation of Carbidopa Levodopa Sustained-release Tablets.....GUO H, XUN M J, FENG Z*, ZHANG G M*, CUI Q Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.014



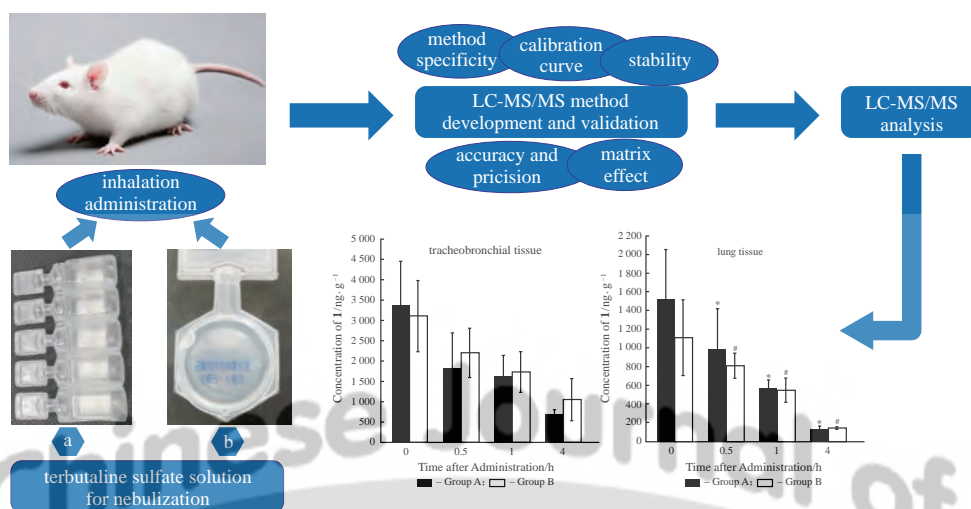
- 868 预胶化淀粉离散元仿真参数标定及休止角力链分析.....赵孟涛, 范仁宇, 周康明, 孙会敏, 戴传云*
Discrete Element-based Calibration of Simulation Parameters and Force Chain Analysis of Angle of Repose of Pregelatinized Starch.....ZHAO M T, FAN R Y, ZHOU K M, SUN H M, DAI C Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.015



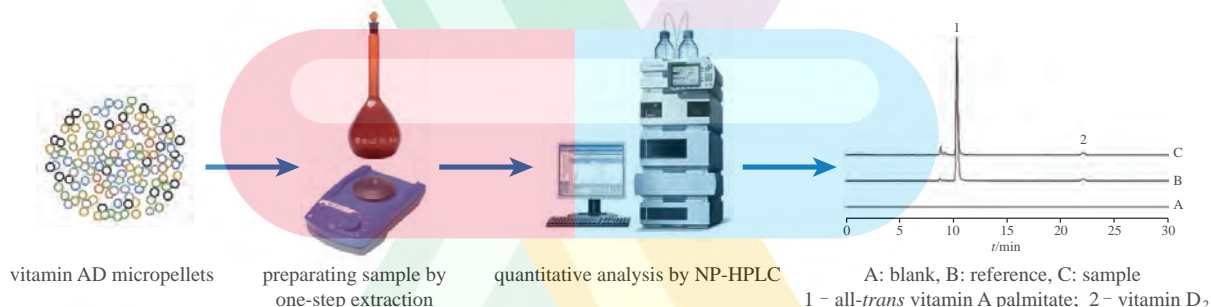
- 876 超高效液相色谱-串联质谱法测定儿童患者血浆中的白消安.....柴慧霞, 张海凤, 邵端芳, 权力, 崔小岱*, 刘 嵘
Determination of Busulfan in Plasma from Pediatric Patients by UPLC-MS/MS.....CHAI H X, ZHANG H F, SHAO D F, QUAN L, CUI X D*, LIU R
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.016



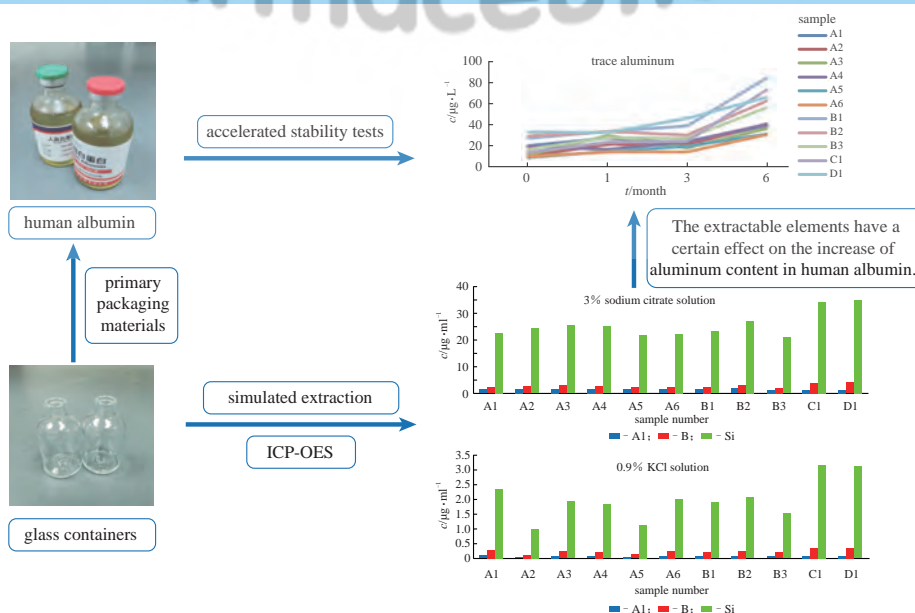
- 883 LC-MS/MS 法测定硫酸特布他林在大鼠呼吸道组织中的分布……杨 嫻, 赵方红, 侯海婷
Determination of the Distribution of Terbutaline Sulfate in Rat Respiratory Tract Tissues by LC-MS/MS……YANG X, ZHAO F H, HOU H T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.017



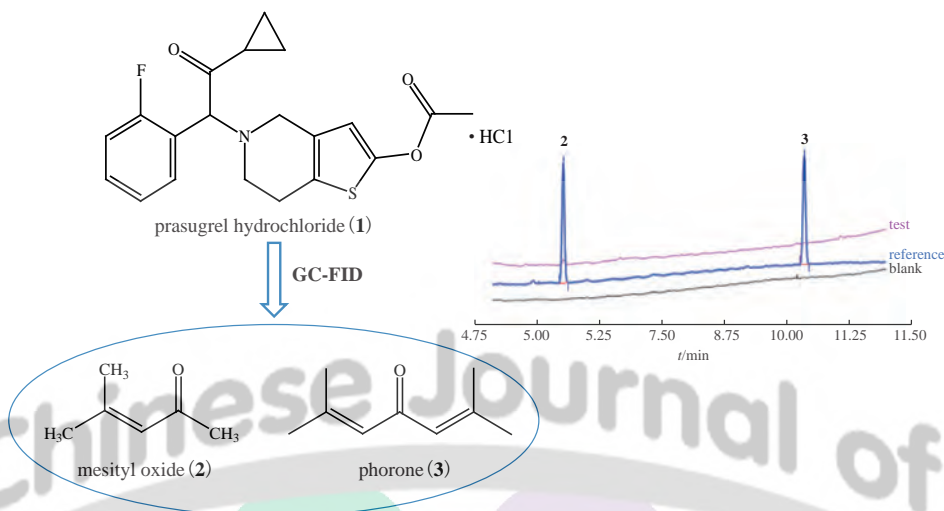
- 890 一次萃取后正相HPLC法定量测定维生素 AD 微丸的含量……周远华, 张立雯, 董顺玲
One-step Extraction Followed by Normal Phase HPLC for Quantitative Analysis of Vitamin AD Micropellets……ZHOU Y H, ZHANG L W, DONG S L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.018



- 896 玻璃瓶中可提取元素的测定及其对人血白蛋白中铝残留量的影响分析……周亚莉, 张 彬, 徐 俊, 陆维怡, 蔡 荣*
Determination of Extractable Elements in Glass Containers and Analysis of Their Effects on Aluminum Residues in Human Albumin……ZHOU Y J, ZHANG B, XU J, LU W Y, CAI R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.019



- 901 气相色谱法测定盐酸普拉格雷中的异丙叉丙酮和佛尔酮.....孙建合, 卢红华, 侯继鹏, 郝贵周, 张贵民*
Determination of Mesityl Oxide and Phorone in Prasugrel Hydrochloride by Gas Chromatography.....SUN J H, LU H H, HOU J P, HAO G Z, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.020



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

- 904 连续制造技术的监管策略及挑战.....葛渊源, 曹 辉, 胡彦臣, 王亚敏, 胡 迪*
Regulatory Strategies and Challenges for Continuous Manufacturing Technology.....GE Y Y, CAO H, HU Y C, WANG Y M, HU D*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.021

- 912 政府激励政策视域下的医药制造业技术创新效率两阶段 DEA 评价.....李 缘, 孟光兴
Investigation on Technical Innovation Efficiency of Pharmaceutical Manufacturing Industry from the Perspective of Government Incentive Policies Base on Two-stage DEA.....LI Y, MENG G X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.022

· 其他 ·

广告索引 (793)

中药制剂抗病毒的作用分析 丁 可 (919)

何首乌致药物性肝损伤作用机制分析 李 贺, 陈 任 (920)

制药产业知识产权保护问题探讨——以蒙药为例 韩秀珍 (921)

财税扶持政策对药物研发的影响分析 赵丽英 (923)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2022年第53卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.53 No.6 June 10, 2022

©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	王 盈, 刘文晗	Executive Editor	WANG Ying, LIU Wenhan
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
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
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

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

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

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *22*2022-06

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 825220

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-yygy



微博: weibo.com/cjph

《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 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张福利 (ZHANG Fuli)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

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)

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)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

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 Yushe)

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)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

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)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

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

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

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 刘艺楠 (LIU Yinan), 刘文晗 (LIU Wenhan)

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

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

运营负责 (Operation Manager): 周晓燕 (ZHOU Xiaoyan), 徐 淳 (XU Chun)

发行负责 (Advertisement Manager): 李嘉欣 (LI Jiaxin), 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

研究论文

盐酸司来吉兰的合成新方法

田磊, 廖结海, 程俊, 蔡玉磊, 彭介伟

(安徽贝克生物制药有限公司, 安徽合肥 230088)

摘要: 盐酸司来吉兰的经典合成路线使用安非他明或(-)-(R)-甲基苯丙胺作为起始原料, 涉及管制品, 对企业来说获得生产许可的难度很大。近年来报道的新合成方法多需经历叠氮化、格氏反应等危险操作, 收率低、成本较高, 不易实现工业化生产。本研究以*N,N*-二甲基-(*S*)-2-苄基-氮杂环丙烷基-1-磺酰胺(可比司他中间体)为手性源, 经硼氢化钠开环、缩合、脱保护、胺化还原得到盐酸司来吉兰。本工艺反应条件温和, 后处理只需采用重结晶、成盐等简便操作, 无需柱色谱分离等, 更适合工业化生产, 总收率约29.4%。

关键词: 司来吉兰; 合成; 开环反应; 缩合; 脱保护; 胺化还原

中图分类号: R971+.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2022)06-0833-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.008

A New Synthetic Method of Selegiline Hydrochloride

TIAN Lei, LIAO Jiehai, CHENG Jun, CAI Yulei, PENG Jiewei

(Anhui Biochem Bio-Pharmaceutical Co., Ltd., Hefei 230088)

ABSTRACT: The classic synthetic route of selegiline hydrochloride uses amphetamine or (-)-(R)-methamphetamine, which are classified as controlled substances, as the starting material, so it is difficult for enterprises to obtain the production license. Most of the new synthetic methods reported in recent years involved some dangerous operations such as azide and Grignard reactions, with low yields and high cost. In this study, selegiline hydrochloride was synthesized from the chiral pool compound *N,N*-dimethyl-(*S*)-2-benzyl-aziridine-1-sulfonamide (the intermediate of cobicistat) via ring-opening reaction, condensation, deprotection and reductive amination. The reaction conditions of this process were mild, the post-processing only needed simple operations such as recrystallization and salification, and didn't need column chromatographic separation. This process with a total yield of 29.4% was more suitable for industrial production.

Key Words: selegiline; synthesis; ring-opening reaction; condensation; deprotection; reductive amination

盐酸司来吉兰(selegiline hydrochloride, **1**), 化学名为(*R*)-*N*, α -二甲基-*N*-(2-丙炔基)苯乙胺盐酸盐, 于1989年经美国FDA批准上市, 临床用于治疗帕金森病。已有很多文献报道了**1**的合成方法^[1-3], 经典合成路线需要使用安非他明(amphetamine, 又称苯丙胺)或(-)-(R)-甲基苯

丙胺作为起始原料, 涉及管制品, 对于企业来说获得生产许可的难度很大。近些年报道的新合成方法多需经历叠氮化、格氏反应等危险操作^[4-7], 工艺路线长且需使用易燃易爆的四氢铝锂、氢化钠等, 还需低温条件, 成本较高, 很难实现工业化生产。

本研究参考类似物合成工艺^[8-13], 以手性源化合物*N,N*-二甲基-(*S*)-2-苄基-氮杂环丙烷基-1-磺酰胺(**2**, 系可比司他的中间体, 主要由L-苯丙胺醇经酯化、环合、缩合制得^[14])为原料, 经硼氢

收稿日期: 2021-11-29

作者简介: 田磊(1982—), 男, 工程师, 从事药物合成研究。

E-mail: tl@bcpharm.com

化钠开环制得 (*R*)- α -甲基-*N*-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)苯乙胺 (**3**)^[8], **3** 与 3-溴丙炔反应制得 (*R*)- α -甲基-[*N*-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)-*N*-(2-丙炔基)]-苯乙胺 (**4**)^[9-10], **4** 经脱保护制得 (*R*)- α -甲基-*N*-(2-丙炔基)苯乙胺盐酸盐 (**5**), **5** 和甲醛发生胺化还原反应制得 **1**^[11-13], 总收率为 29.4%。本路线未见文献报道, 其中化合物 **3** 和 **4** 均为新化合物, 合成路线见图 1。

本路线中起始原料 **2** 价廉易得 (售价约每公斤 1 500 元), 且直接用手性源引入手性结构单元, 可避免手性拆分; 工艺步骤少, 各中间体转化率均较高 (HPLC 监测显示为 90% 左右), 反应条件温和, 后处理简便, 只需采用重结晶、成盐等简便操作, 无需柱色谱分离等, 更适合工业化生产。

实验部分

(*R*)- α -甲基-*N*-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)苯乙胺 (**3**)

反应釜中加入 **2** (江苏森萱医药化工股份有限公司, 纯度 >99%, 20 kg, 83.2 mol) 和乙醇 (80 kg), 于 25 ~ 30 °C 搅拌溶清。同温滴加含硼氢化钠 (3.46 kg, 91.5 mol) 的水溶液 (7 kg), 滴毕升温至 40 ~ 45 °C 反应 15 h。冷却至 0 ~ 5 °C, 滴加 6 mol/L 盐酸 (约 11.4 kg) 调至 pH 5 ~ 6, 期间控温 ≤ 15 °C。再滴加 15% 氢氧化钠溶液 (6.2 kg) 调至 pH 7 ~ 8, 期间控温 ≤ 30 °C。搅拌 30 min, 抽滤, 滤饼用乙醇 (16 kg) 淋洗, 滤液减压蒸除乙醇, 剩余物中加入甲苯 (53 kg) 和水 (20 kg), 静置, 水层用甲苯 (16 kg) 提取, 合并有机相, 减压蒸除溶剂, 得油状物 **3** (约 20 kg, 98%)。纯度

98% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Phenomenex C₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液: 乙腈 (69 : 31); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 210 nm]。ee 值 100% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相 正己烷: 异丙醇 (97.5 : 2.5); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 215 nm]。ESI-MS (*m/z*): 243.12 [M]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.39 (q, 3H, CH₃), 2.45 ~ 2.67 [m, 6H, N(CH₃)₂], 2.78 (t, 2H, CH₂), 3.60 ~ 3.67 (m, 1H, CH), 4.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, NH), 7.18 ~ 7.33 (m, 5H, C₆H₅)。

(*R*)- α -甲基-[*N*-(*N,N*-二甲基氨磺酰基)-*N*-(2-丙炔基)]苯乙胺 (**4**)

反应釜中加入如上所得 **3** (20 kg, 80.9 mol) 和乙腈 (60 kg), 于 20 ~ 30 °C 搅拌溶清, 加入氢氧化钾 (含量 85%, 8 kg, 121.2 mol), 搅拌分散, 滴加 3-溴丙炔 (12 kg, 100.8 mol), 滴毕同温反应 2 h, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物中加入甲苯 (70 kg) 和水 (50 kg), 搅拌 30 min, 静置分层, 甲苯层用水 (20 kg) 洗涤, 水层合并后再用甲苯 (32 kg) 萃取。合并甲苯层, 用 10% 氯化钠溶液 (21 kg) 洗涤, 加入无水硫酸钠 (2.4 kg) 和活性炭 (1.2 kg), 室温搅拌脱色 1 h, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 剩余物中加入乙醇 (15 kg) 和正己烷 (28 kg), 于 40 ~ 45 °C 搅拌溶清, 缓慢冷却至 10 ~ 15 °C 析晶 2 h, 再冷却至 0 ~ 5 °C 保温 1 h, 抽滤, 滤饼用正己烷 (10 kg) 淋洗, 减压干燥得类白色固体 **4** (16 kg, 70%), mp 52.4 ~ 53.3 °C。纯度 99% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Phenomenex C₁₈ 柱 (4.6 mm×

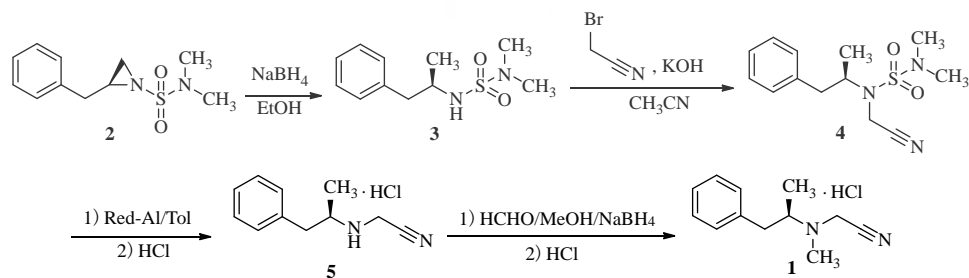


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

250 mm, 5 μ m); 流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液: 乙腈 (50 : 50); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 210 nm]。ee 值 100% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 正己烷: 异丙醇 (98 : 2); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 220 nm]。ESI-MS (m/z): 281.13[M]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.27 (q, 3H, CH₃), 2.27 (t, 1H, CCH), 2.71 [s, 6H, N(CH₃)₂], 2.76 ~ 2.82 (m, 1H, PhCH₂), 3.06 (q, 1H, PhCH₂), 3.96 (q, 2H, NCH₂), 4.06 ~ 4.11 (m, 1H, NCH), 7.19 ~ 7.31 (m, 5H, C₆H₅)。

(R)- α -甲基-N-(2-丙炔基)苯乙胺盐酸盐 (5)

反应釜内加入 70% Red-Al 甲苯溶液 (90.6 kg) 和 甲苯 (42 kg), 于 60 ~ 70 $^{\circ}$ C 滴加含 4 (16 kg, 56 mol) 的 甲苯 (42 kg) 溶液, 约 2 h 滴毕。保温反应 4 ~ 6 h, 反应液降至室温, 待用。

在另一反应釜中加入 10% 氢氧化钠溶液 (160 kg), 降温至 5 ~ 10 $^{\circ}$ C, 滴加上述反应料液, 滴毕静置, 水层用 甲苯 (28 kg) 萃取, 合并甲苯层, 依次用 5% 碳酸氢钠溶液 (32 kg)、10% 氯化钠溶液 (32 kg) 洗涤, 减压蒸除 甲苯, 剩余油状物加 异丙醇 (38 kg) 溶清, 控温 10 ~ 25 $^{\circ}$ C 滴加浓盐酸 (6 kg), 滴毕同温搅拌 4 h, 再降至 0 ~ 5 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼用冷 异丙醇 (8 kg) 淋洗, 减压烘干得白色固体 5 (8 kg, 68%), mp 160.3 ~ 162.4 $^{\circ}$ C。纯度 99% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Phenomenex C₁₈ 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液: 甲醇 (50 : 50); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 210 nm]。ee 值 100% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 正己烷: 异丙醇 (98.5 : 1.5); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 220 nm]。ESI-MS (m/z): 174.13[M]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 0.97 ~ 1.30 (m, 3H, CH₃), 2.68 (t, 1H, NCH), 3.27 ~ 3.35 (m, 1H, PhCH₂), 3.39 ~ 3.71 (m, 1H, PhCH₂), 3.72 (s, 1H, CCH), 3.98 (t, 2H, NCH₂), 7.23 ~ 7.37 (m, 5H, C₆H₅), 9.84 (s, 2H, NH \cdot HCl)。

盐酸司来吉兰 (1)

反应釜中加入 5 (8 kg, 37.4 mol) 和 甲醇 (30 kg), 搅拌溶清, 降温至 0 ~ 5 $^{\circ}$ C, 缓慢滴入 37% ~ 40% 甲醛水溶液 (4.8 kg), 滴毕于 0 ~ 10 $^{\circ}$ C 保温反应 2 h。同温滴加含 硼氢化钠 (2.12 kg, 56.1 mol) 的水溶液 (4.8 kg), 滴毕反应 1 ~ 2 h。缓慢滴入 6 mol/L 盐酸 (11 kg) 调至 pH 5 ~ 6, 继续滴加 15% 氢氧化钠溶液 (14.6 kg) 调至 pH 7 ~ 8。减压蒸除 甲醇, 剩余物中加入 甲苯 (28 kg) 和水 (16 kg), 静置, 水层用 甲苯 (14 kg) 提取。合并 甲苯层, 依次用饱和氯化钠溶液 (8 kg)、纯化水 (30 kg) 洗涤, 减压蒸除 甲苯, 剩余油状物中加入 乙酸乙酯 (32 kg), 于 30 $^{\circ}$ C 以下滴入浓盐酸 (3.8 kg), 滴毕于 20 ~ 30 $^{\circ}$ C 搅拌 2 h。减压蒸除溶剂, 加入 乙酸乙酯 (32 kg), 升至回流搅拌 1 h, 缓慢降温至 10 ~ 15 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h, 抽滤, 滤饼用冷 乙酸乙酯 (7 kg) 洗涤, 抽干。滤饼减压烘干, 得白色固体 1 (6.4 kg, 76%)。将 1 (6.4 kg, 28.6 mol) 和 异丙醇 (16.6 kg) 转入反应釜中, 升温至 55 ~ 60 $^{\circ}$ C 搅拌至完全溶解。同温搅拌 0.5 h, 趁热用 氮气经粗过滤器 (铺硅藻土) 和微孔过滤器热压滤进洁净区内结晶釜中。用 异丙醇 (3.6 kg) 热洗反应釜、管道和过滤器, 一并热压滤进结晶釜中。降温析晶, 过滤后干燥, 得 1 (5.3 kg, 83%), mp 141 ~ 143 $^{\circ}$ C (《中华人民共和国药典》2020 年版: 141 ~ 145 $^{\circ}$ C)。纯度 99.9% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Phenomenex C₁₈ 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 0.1 mol/L 磷酸二氢铵溶液: 乙腈 (83 : 17); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 205 nm]。ee 值 100% [HPLC 归一化法: 色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m); 流动相 环己烷: 异丙醇 (99.8 : 0.2); 流速 1.0 ml/min; 检测波长 220 nm]。ESI-MS (m/z): 188.14[M]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 1.11 ~ 1.17 (m, 3H, CH₃), 2.51 ~ 2.73 (m, 1H, NCH), 2.79 (s, 3H, NCH₃), 3.35 ~ 3.68 (m, 2H, PhCH₂), 3.85 (s, 1H, CCH), 4.14 (t, 2H, NCH₂), 7.25 ~ 7.37 (m, 5H, C₆H₅), 11.81 (s, 1H, HCl)。

致谢：安徽贝克制药股份有限公司首席科学家岳祥军博士给予指导。

参考文献：

- [1] HÁJICEK D I C, HRBATA J P, PIHERA P, *et al.* Method of the production of selegiline hydrochloride: EP, 0344675A2 [P]. 1989-05-29.
- [2] OTT-DEMBROWSKI S, CYRUS R, SCHMIDT J, *et al.* Preparation of selegiline: US, 5847216 [P]. 1998-12-08.
- [3] 西蒂M. 药物制造百科全书[M]. 苏焕臣, 曲秉杰, 李晓东, 译. 长春: 长春出版社, 1991: 788.
- [4] 孙 郁, 梁丽莉, 施小新. 盐酸司来吉兰的合成[J]. 科技资讯, 2008, (31): 228-229.
- [5] 赵 旭, 张学景, 鄢 明. 盐酸司来吉兰的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(9): 943-945.
- [6] BORNHOLDT J, FELDING J, CLAUSEN R P, *et al.* Ring opening of pymisyl-protected aziridines with organocuprates [J]. *Chem Eur J*, 2010, 16(41): 12474-12480.
- [7] KONDEKAR N B, KUMAR P. Synthesis of (R)-selegiline via hydrolytic kinetic resolution [J]. *Synth Commun*, 2011, 41(9): 1301-1308.
- [8] FENG X, QIU G, LIANG S, *et al.* Efficient synthesis of chiral β - and γ -N-tosylaminoalcohols from 1-aryl-2-aminopropane-1,3-diols [J]. *Russ J Org Chem*, 2006, 42(4): 496-500.
- [9] NAG S, LEHMANN L, HEINRICH T, *et al.* Synthesis of three novel fluorine-18 labeled analogues of L-deprenyl for positron emission tomography (PET) studies of monoamine oxidase B (MAO-B) [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(20): 7023-7029.
- [10] MÉDOC M, SOBRIO F. Nucleophilic fluorination and radiofluorination via aziridinium intermediates: N-substituent influence, unexpected regioselectivity, and differences between fluorine-19 and fluorine-18 [J]. *J Org Chem*, 2015, 80(20): 10086-10097.
- [11] RICHARD P, STEVEN P, RICHARD Y, *et al.* Methods and intermediates for preparing pharmaceutical agents: WO, 2010115000 [P]. 2010-04-01.
- [12] MEHTA G, PRABHAKAR C. A short, general access to folded, all-cis-azatetraquinane ring systems [J]. *J Org Chem*, 1995, 60(14): 4638-4640.
- [13] LEE O Y, LAW K L, HO C Y, *et al.* Highly chemoselective reductive amination of carbonyl compounds promoted by $\text{InCl}_3/\text{Et}_3\text{SiH}/\text{MeOH}$ system [J]. *J Org Chem*, 2008, 73(22): 8829-8837.
- [14] 童贞明, 马 峰, 顾维龙, 等. (D)-2-苄基-N,N-二甲基氮杂环丙烷基-1-磺酰胺合成方法: 中国, 104447472A [P]. 2015-03-26.