

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:

三阴性乳腺癌的精准治疗药物研究进展

边延林, 周跃鲜, 林 桐, 朱建伟

3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景

韩晓璐, 王增明, 高 静, 张 慧, 郑爱萍



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



10

2020年10月

第51卷

Vol.51 No.10

中国医药工业杂志

二〇二〇年

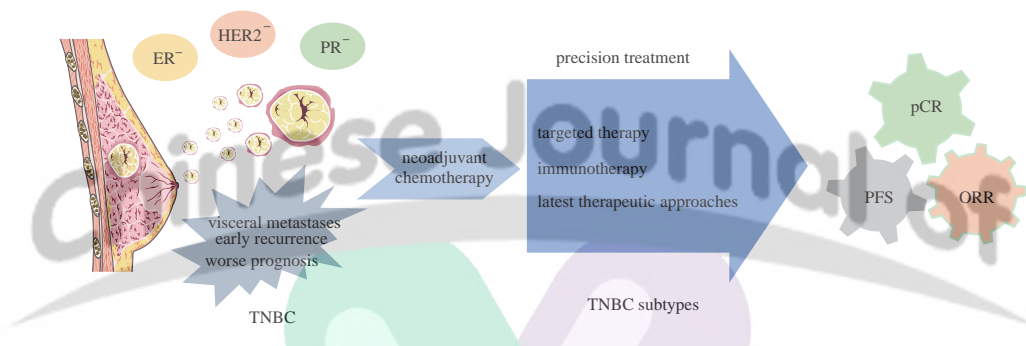
第五十一卷

第十期

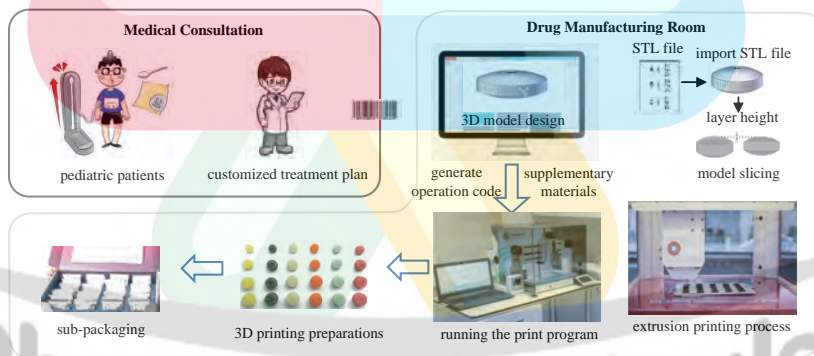
第1217-1346页

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

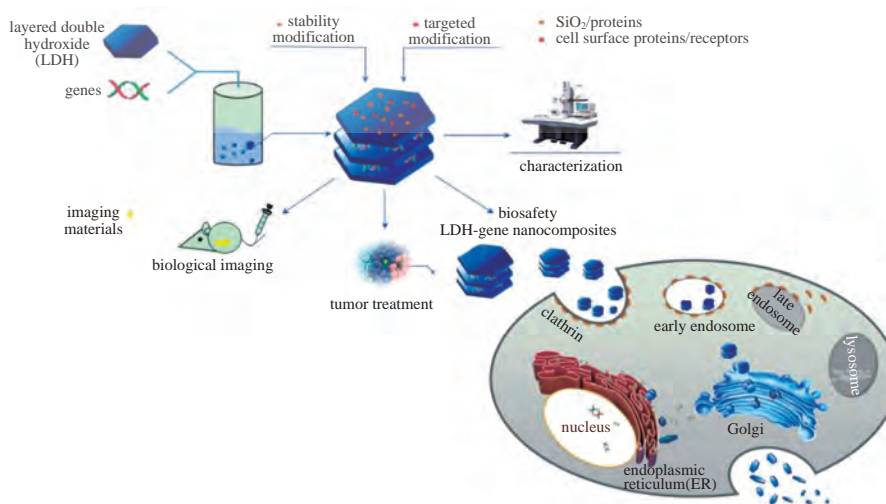
- 1217** 三阴性乳腺癌的精准治疗药物研究进展·····边延林, 周跃鲜, 林 桐, 朱建伟*
Recent Advances in Drug Development for Precision Treatment of Triple-negative Breast Cancer
·····BIAN Y L, ZHOU Y X, LIN T, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.001



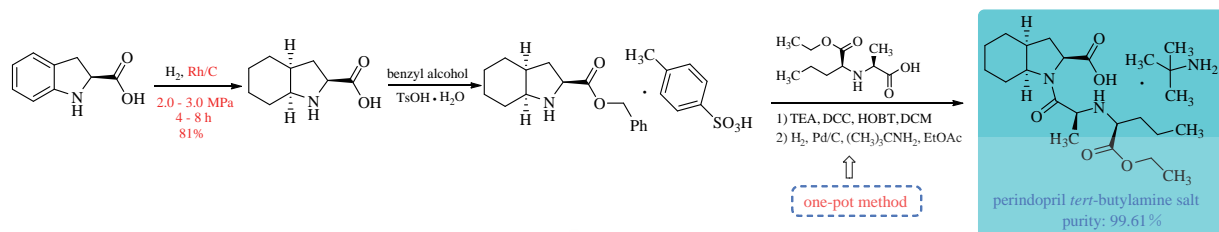
- 1234** 3D 打印个性化药物用于儿科制剂的前景·····韩晓璐, 王增明, 高 静, 张 慧, 郑爱萍*
Prospects of 3D Printed Personalized Medicines for Pediatric Preparations·····
·····HAN X L, WANG Z M, GAO J, ZHANG H, ZHENG A P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.002



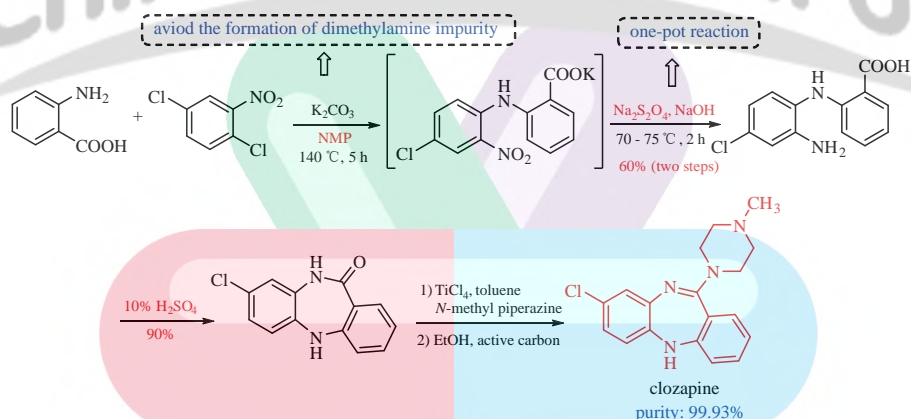
- 1243** 层状双氢氧化物作为基因药物递送载体的研究进展·····彭 威, 徐 阳, 王文锐*
Progress of Layered Double Hydroxide as Carrier for Gene Drug Delivery Systems·····
·····PENG W, XU Y, WANG W R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.003



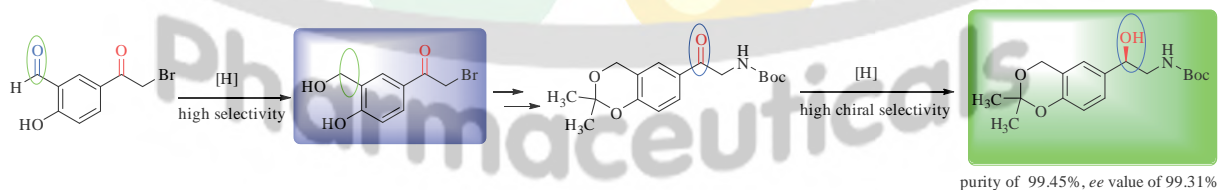
- 1254** 培哚普利叔丁胺盐的合成工艺改进.....金永君, 韩 铮, 钱良伟, 黄文锋, 张 剑*
Improved Synthetic Process of Perindopril *tert*-Butylamine Salt.....
.....JIN Y J, HAN Z, QIAN L W, HUANG W F, ZHANG J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.004



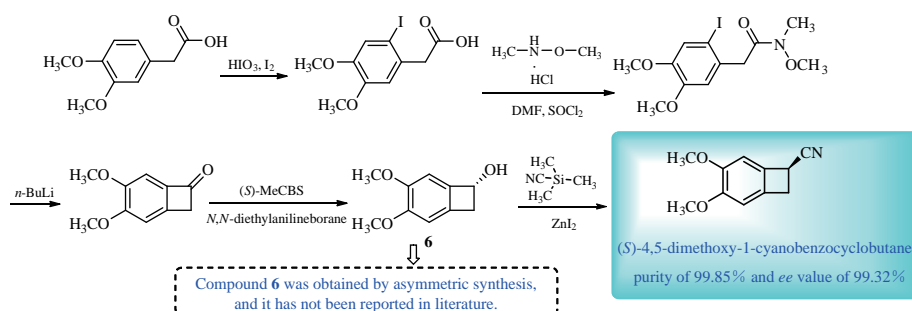
- 1259** 氯氮平的合成工艺改进.....于立国, 金晓峰, 王 兵, 朱怡君
Improved Synthetic Process of Clozapine.....YU L G, JIN X F, WANG B, ZHU Y J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.005



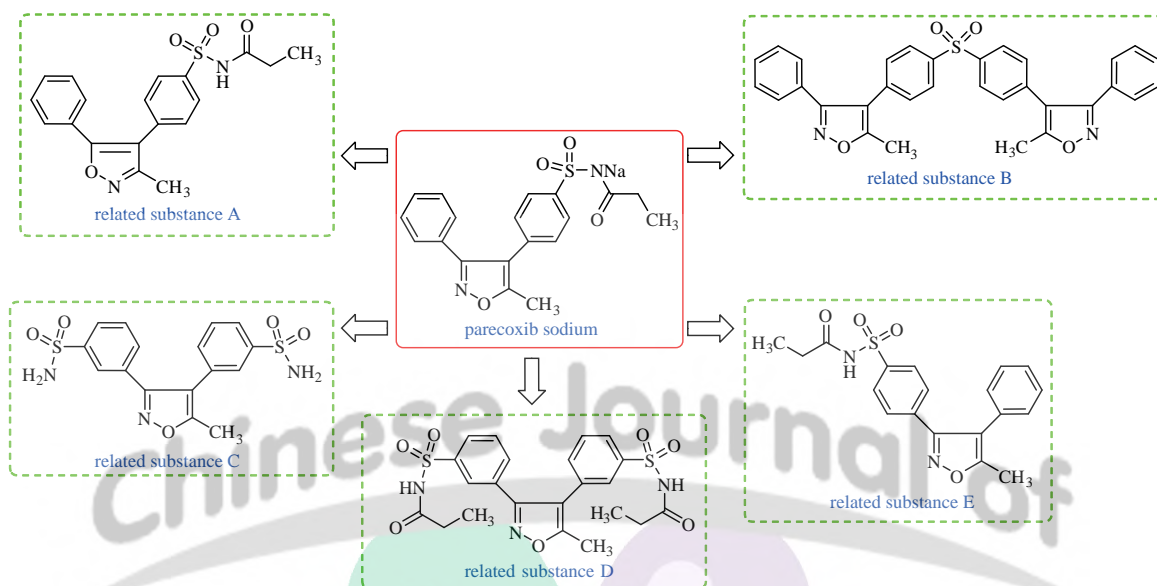
- 1262** 维兰特罗关键手性中间体的合成工艺优化...张启龙, 诸葛文云, 高令峰, 郑庚修, 许 坤*
Improved Synthetic Process of the Key Chiral Intermediate of Vilanterol.....
.....ZHANG Q L, ZHUGE W Y, GAO L F, ZHENG G X, XU K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.006



- 1266** 盐酸伊伐布雷定关键手性中间体的新合成方法.....霍领雁, 张洒洒, 贾海军, 时江华, 张贵民*
New Synthesis of the Key Chiral Intermediate of Ivabradine Hydrochloride.....
.....HUO L Y, ZHANG S S, JIA H J, SHI J H, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.007

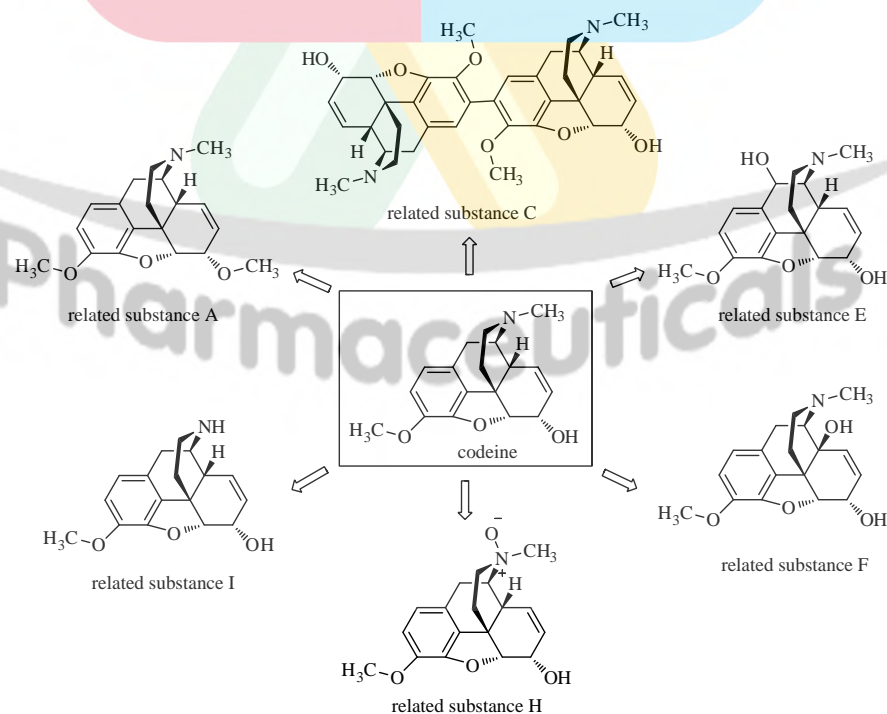


- 1271** 帕瑞昔布钠有关物质的合成.....张乃华, 张文文, 鲍广龙, 郭新亮, 张贵民*
 Synthesis of the Related Substances of Parecoxib Sodium.....
ZHANG N H, ZHANG W W, BAO G L, GUO X L, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.008

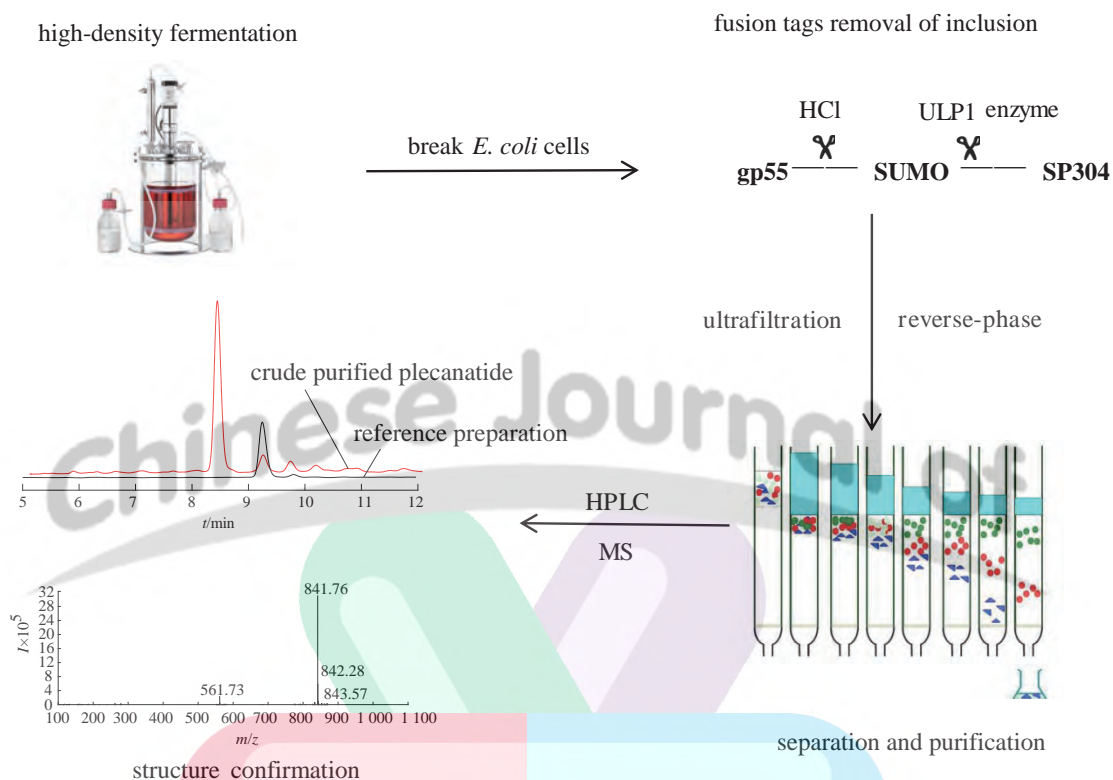


Five related substances of parecoxib sodium were synthesized. Among them, neither related substances C and D nor the preparation method of related substance A has been found in literature.

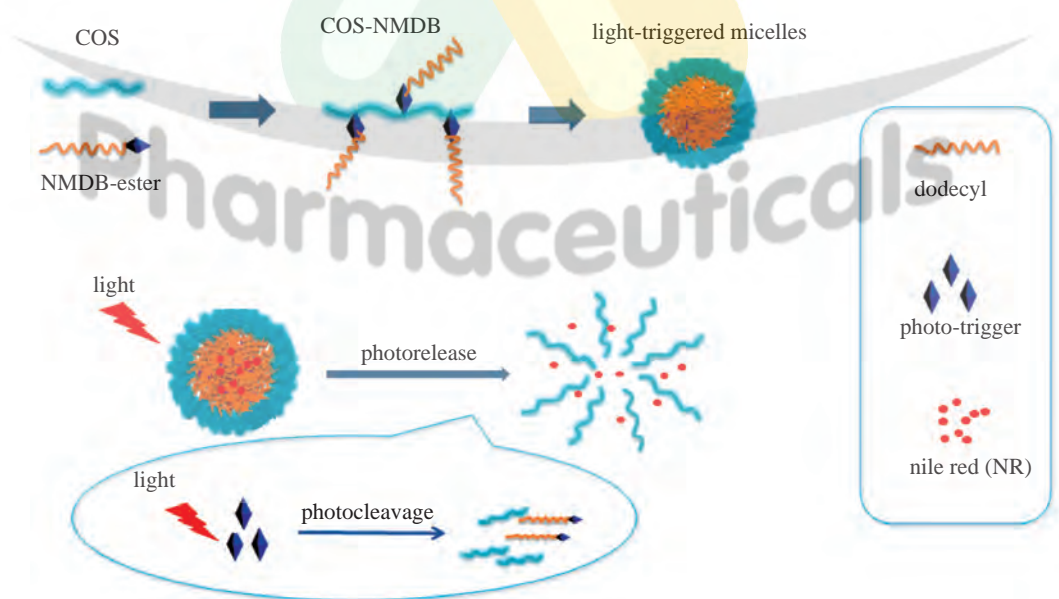
- 1277** 磷酸可待因有关物质的合成.....李丽平, 张肖杰, 司朗云, 苗庆柱, 张丽苹*
 Synthesis of the Related Substances of Codeine Phosphate.....
LI L P, ZHANG X J, SI L Y, MIAO Q Z, ZHANG L P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.009



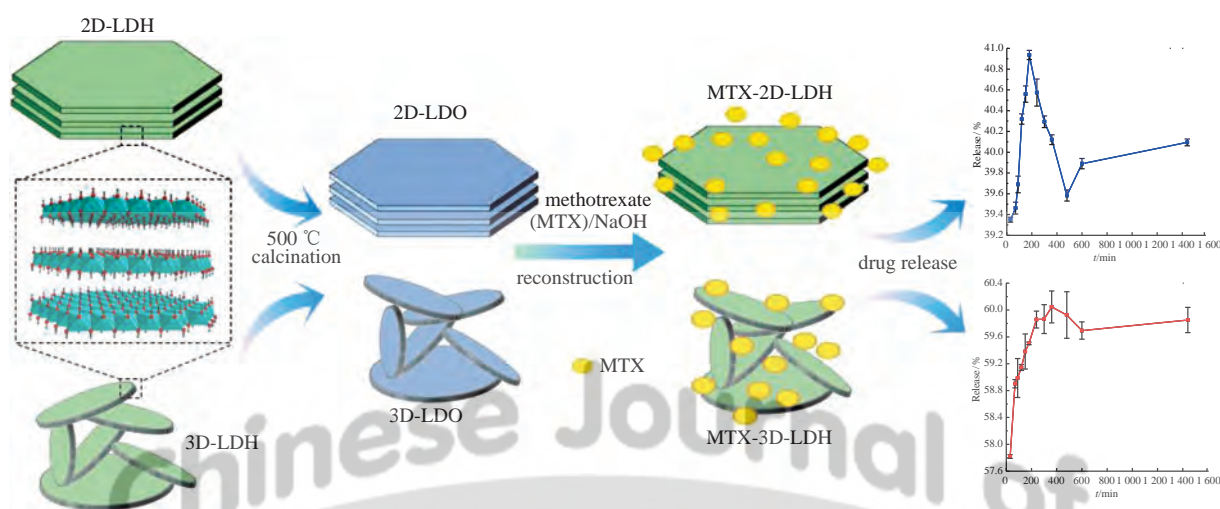
- 1282** 大肠埃希菌中普卡那肽的重组表达.....李晓婉, 吴 勇, 黄宗庆, 赵文杰, 冯 军*
 Recombinant Expression of Plecanatide in *Escherichia coli*.....
LI X W, WU Y, HUANG Z Q, ZHAO W J, FENG J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.010



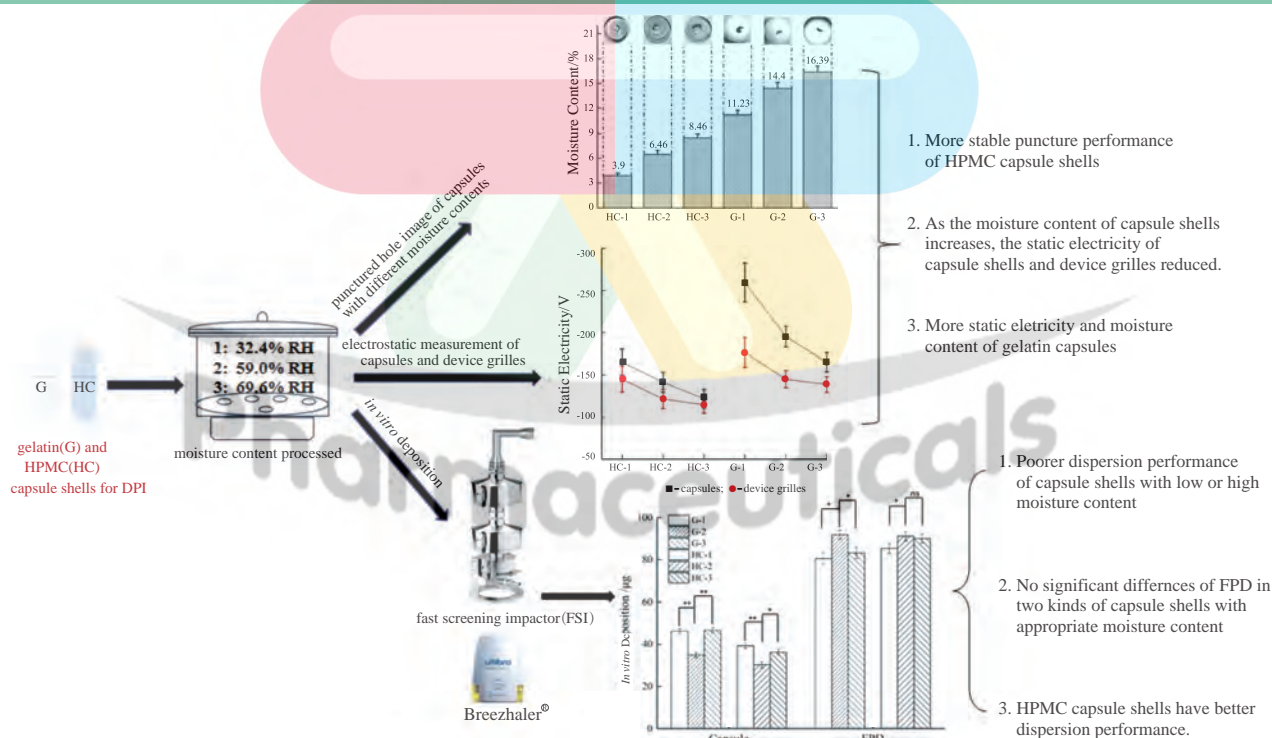
- 1288** 光敏型壳寡糖聚合物胶束的制备及其光响应性质考察.....张叶叶, 卢光照, 邹 豪*
 Preparation and Photo-activity of Photo-responsive Polymer Micelles Based on Chitosan
 Oligosaccharide.....ZHANG Y Y, LU G Z, ZOU H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.011



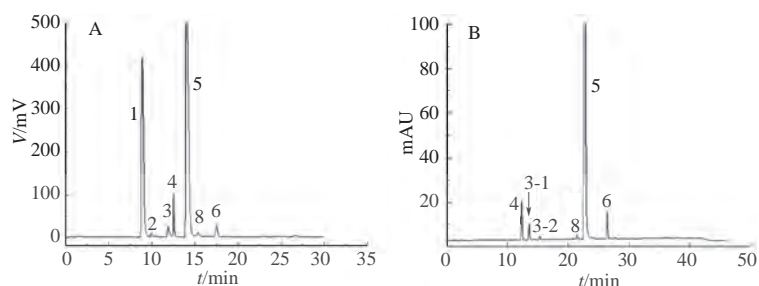
1296 焙烧重构法制备MTX/LDH 纳米复合物及初步评价……张国珍, 黄岚珍*, 郭 虎, 李存军
Preparation and Preliminary Evaluation of MTX/LDH Nanocomposites by Calcination and Reconstruction Method……ZHANG G Z, HUANG L Z*, GUO H, LI C J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.012



1304 不同含水量胶囊壳对吸入粉雾剂体外分散效果的影响……王江钰, 陈 岚*, 陈东浩
Effect of Capsule Shells with Different Moisture Contents on *in vitro* Dispersion of Dry Powder Inhaler……WANG J Y, CHEN L*, CHEN D H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.013

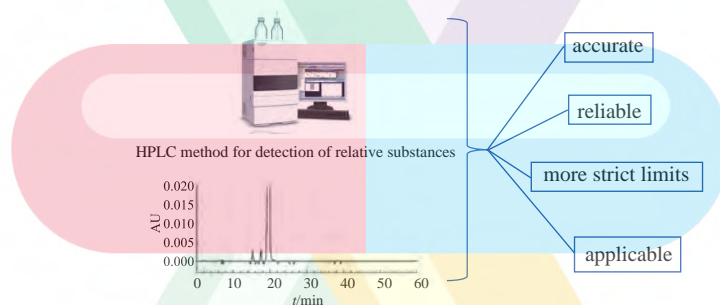


- 1311** HPLC-ELSD 和 HPLC-FLD 法检测硫酸卡那霉素注射液中有相关物质的比较研究.....赵敬丹, 刘 浩*
 Comparison of Determination Methods for Related Substances of Kanamycin Sulfate Injection by HPLC-ELSD and HPLC-FLD.....ZHAO J D, LIU H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.014



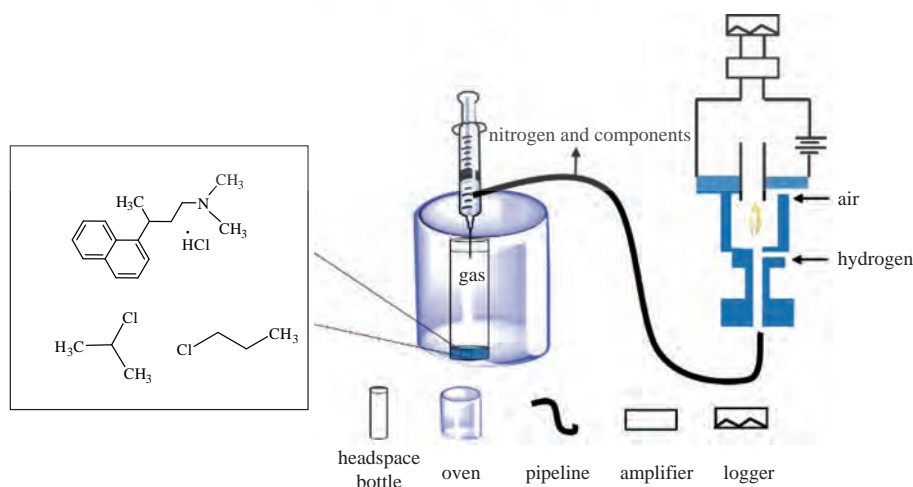
1-SO₄²⁻ and SO₃²⁻; 2-Na⁺; 3-deoxystreptamine-glucosamine (peak 3-1 in Fig.B) and deoxystreptamine-kanamine (peak 3-2 in Fig.B); 4-kanamycin D; 5-kanamycin; 6-kanamycin B; 8-unknown impurity
 HPLC Chromatograms of Sample Solution in ELSD System(A) and FLD System(B)

- 1317** 硝苯地平缓释片(II)有关物质检测方法的建立.....赵先亮, 许俊博, 张 娜*, 许祚芝, 张 勤
 Establishment of Detection Method for Related Substances of Nifedipine Sustained-release Tablets (II).....ZHAO X L, XU J B, ZHANG N*, XU Z Z, ZHANG Q
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.015



A quality standard of related substances was established for newly developed nifedipine sustained-release tablets (II).

- 1324** 顶空 GC-FID 法测定合成富马酸贝达喹啉的起始物料中基因毒性杂质氯丙烷类的残留量.....翟自然, 张晓雯, 李晓锐, 李建其, 周爱南*
 Determination of Residual Chloropropanes as Genotoxic Impurities in the Starting Material for Synthesis of Bedaquiline Fumarate by Headspace GC-FID.....ZHAI Z R, ZHANG X W, LI X R, LI J Q, ZHOU A N*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.016



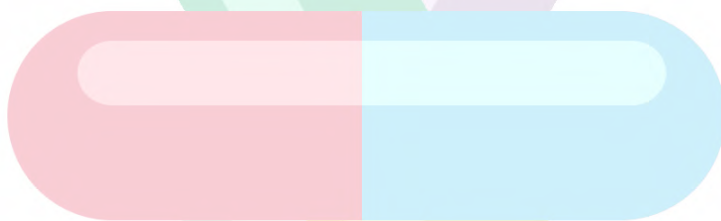
- 1329** 药品研发企业开展 MAH 委托生产的影响因素研究·····汤 涵, 王敏娇, 王 文, 柳鹏程*
Influencing Factors of Implementation of Contract Manufacture Commissioned by Drug R&D
Enterprises in MAH System·····TANG H, WANG M J, WANG W, LIU P C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.017

- 1334** 制药企业洁净区环境监控与环境菌库的建设·····王似锦, 余 萌, 王杠杠, 马仕洪*
Environment Monitoring and Environmental Microbial Library Establishment in Clean Area of
Pharmaceutical Industries·····WANG S J, YU M, WANG G G, MA S H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.018

- 1341** 2020 年第一季度中国医药工业经济运行情况分析·····郭 文, 张天义, 苏 红, 丁伟红, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to March 2020·····
·····GUO W, ZHANG T Y, SU H, DING W H, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.019

· 其他 ·

广告索引 (1253)



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

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

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第10期 10月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.10 October 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	王 盈	Executive Editor	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。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*130*zh*P*20.00* *19*2020-10

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)

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 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)

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

氯氮平的合成工艺改进

于立国, 金晓峰, 王 兵, 朱怡君

(上海医药集团常州制药厂有限公司, 江苏常州 213018)

摘要: 本研究基于绿色制药理念对氯氮平(1)的合成工艺进行改进。邻氨基苯甲酸(2)和2,5-二氯硝基苯(3)经偶联反应得2-(4-氯-2-硝基苯基)氨基苯甲酸钾(4), 该反应用*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)代替*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂, 革除了因DMF引入的二甲胺取代杂质2-硝基-4-氯-*N,N*-二甲基苯胺(7)。用连二亚硫酸钠/氢氧化钠代替水合肼/三氯化铁, 还原4得2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯甲酸(5), 并将上述2步“一锅法”反应。用10%硫酸代替多聚磷酸/二甲苯脱水缩合得8-氯-5,10-二氢-11*H*-二苯并[*b,e*][1,4]二氮杂萘-11-酮(6), 收率90%。6再在四氯化钛(TiCl₄)作用下, 与*N*-甲基哌嗪反应得到1。优化后的工艺操作简便, 过程质量强度(PMI)降低约50%, 总收率41%(以3计), 产品纯度99.93%, 更适合工业化生产。

关键词: 氯氮平; 抗精神病药; 绿色制药; 工艺改进

中图分类号: R971⁺.41; R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-8255(2020)10-1259-03

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.10.005

Improved Synthetic Process of Clozapine

YU Ligu, JIN Xiaofeng, WANG Bin, ZHU Yijun

(Changzhou Pharmaceutical Factory Co., Ltd., Shanghai Pharma., Changzhou 213018)

ABSTRACT: The synthetic process of clozapine(1) was improved based on green chemistry in pharmaceutical industry. 2,5-Dichloronitrobenzene(3) coupled with *o*-aminobenzoic acid(2) to give potassium 2-(4-chloro-2-nitrophenyl) aminobenzoate(4). In the reaction, *N*-methyl pyrrolidone(NMP) instead of *N,N*-dimethylformamide(DMF) was used as solvent to avoid the formation of dimethylamine-substituted impurity (4-chloro-*N,N*-dimethyl-2-nitroaniline, 7). Sodium dithionite/sodium hydroxide was used to replace hydrazine hydrate/FeCl₃ to give 2-[(2-amino-4-chlorobenzyl) amino]benzoic acid(5) by reduction of 4, and the above two steps were merged into one-pot operation. 8-Chloro-5,10-dihydro-11*H*-dibenzodiazepine[*b,e*][1,4]diazotri-11-one(6) was obtained by dehydration condensation from compound 5 in 10% sulfuric acid instead of polyphosphoric acid/xylene, with the yield of 90%. Compound 6 reacted with *N*-methyl piperazine in the presence of titanium tetrachloride(TiCl₄) to obtain 1 in a purity of 99.93% and a total yield of 41% (based on 3). This improved process was easy to operate and the process mass intensity(PMI) was reduced by half, which was more suitable for industrial production.

Key Words: clozapine; antipsychotic drug; green pharmaceutical process; process improvement

氯氮平(clozapine, 1), 化学名为8-氯-11-(4-甲基哌嗪基)-5*H*-二苯并[*b,e*][1,4]二氮杂萘, 是

由瑞士山德士公司(诺华公司前身)研发的抗精神病药物, 于1990年经美国FDA批准上市, 商品名为Fazaclo。本品作用于中枢神经系统, 具有5-羟色胺(5-HT₂)受体和多巴胺D₂受体双重拮抗作用, 与氟哌啶醇等典型抗精神病药相比, 锥体外系不良反应更小^[1]; 对难治性精神分裂症和有暴力行为的精神分裂症患者有效, 且价格低廉, 在发展中国家

收稿日期: 2020-06-29

基金项目: 江苏省重点产业技术研发合作项目(BZ2018035)

作者简介: 于立国(1963—), 男, 高级工程师, 从事医药工业经营管理工作。

Tel: 0519-88811243

E-mail: yuliguocpf@163.com

使用较多,在我国属于基本药物^[2]。

文献报道 **1** 的合成工艺如下^[3]:以邻氨基苯甲酸 (**2**) 和 2,5-二氯硝基苯 (**3**) 为原料,以碳酸钾为缚酸剂,在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中偶联缩合得到 2-(4-氯-2-硝基苯基)氨基苯甲酸,经水合肼/三氯化铁还原生成 2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯甲酸 (**5**),然后在二甲苯中以多聚磷酸催化脱水环合得 8-氯-5,10-二氢-11*H*-二苯并[*b,e*][1,4]二氮杂萘-11-酮 (**6**),最后在四氯化钛 (TiCl₄) 作用下与 *N*-甲基哌嗪缩合得到 **1**,总收率 43%。

本研究对上述合成工艺进行优化,如图 1 所示。

①制备 2-(4-氯-2-硝基苯基)氨基苯甲酸钾 (**4**) 时,试验结果表明,使用文献中的 DMF 为溶剂,高温条件下易引入二甲胺取代副产物 2-硝基-4-氯-*N,N*-二甲基苯胺 (**7**),含量约 7%^[3],而以 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP) 为溶剂,则从源头避免了该副产物的产生。

②制备 **5** 时,文献方法使用水合肼/三氯化铁还原硝基^[3],水合肼为基因毒性杂质^[4],会增加质量研究难度;且反应中加入活性炭,引入热滤操作,较为繁琐。本试验采用连二亚硫酸钠/氢氧化钠溶液还原,还原剂为无机盐,易去除,绿色环保。

③化合物 **4** 不经分离,应用叠缩工艺理念^[5],2步“一锅法”制备 **5**,节约工时,2步收率达到 60%。

④制备 **6** 时,文献使用多聚磷酸/二甲苯脱水环合,“三废”污染高^[3]。本试验采用 10% 硫酸溶

液进行脱水环合,产物无需精制^[6],纯度 99.60%,收率 90%。

⑤制备 **1** 时,文献使用苯甲醚为溶剂,*N*-甲基哌嗪分批加料,后处理时采用酸提碱析的萃取方式,操作繁琐^[3]。本试验直接一次性加入 *N*-甲基哌嗪,后处理时采取甲苯热溶解抽滤、浓缩离心方式得到 **1** 粗品,最后用乙醇精制得到 **1**。

改进后的工艺绿色清洁、操作简便,计算得过程质量强度 (process mass intensity, PMI) 为 62.12^[7] (计算得文献工艺的 PMI 为 114.98^[3]),降低约 50%,产品纯度 99.93%,最大单杂 <0.1%,总收率 41% (以 **3** 计),适合工业化生产。

实验部分

2-(4-氯-2-硝基苯基)氨基苯甲酸钾 (**4**)

向反应釜中依次加入 NMP (80 L) 和 **2** (常州制药有限公司, 99.27%, 34.28 kg, 250 mol), 搅拌溶清, 升温至 75 ~ 80 °C, 分批加入碳酸钾 (45.9 kg, 332.6 mol), 加毕, 再加入 **3** (湖北丰杯生物科技有限公司, 99.30%, 40 kg, 208.3 mol), 升温至 140 °C, 搅拌反应 5 h, 经 TLC [展开剂: 石油醚: 乙酸乙酯 (3 : 1)] 监测, 直至反应完全。冷却至 32 ~ 40 °C, 加入水 (240 L), 搅拌, 直接用于下一步反应。取样分析 ESI-HRMS (*m/z*): 291.017 8 [M - H]⁻。

2-(2-氨基-4-氯苯基)氨基苯甲酸 (**5**)

向上述反应釜中加入氢氧化钠 (33.33 kg, 833.2 mol), 降温至 30 °C, 分批加入连二亚硫酸

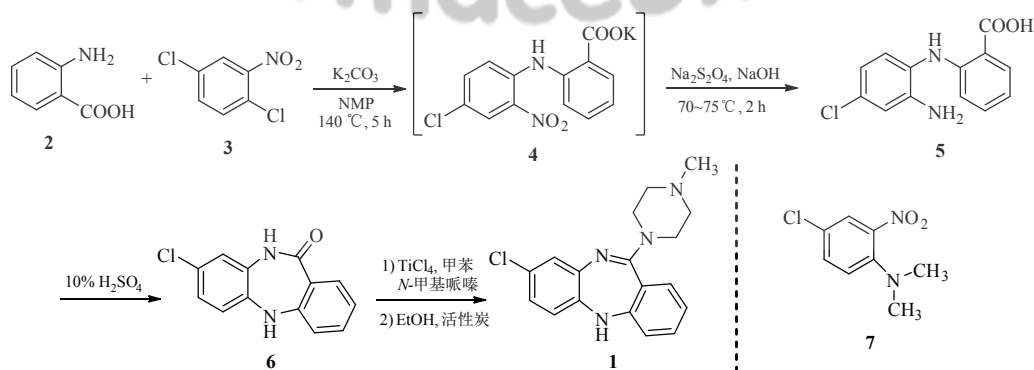


图 1 **1** 的合成路线

Fig.1 Synthetic Route of **1**

钠 (145 kg, 833.2 mol), 有剧烈放热现象, 加毕温度为 55 °C, 升温至 70 ~ 75 °C 反应 2 h, 采用 TLC [展开剂: 二氯甲烷: 甲醇 (20 : 1)] 监测, 直至反应完全。降温至 25 °C, 用 6 mol/L 盐酸 (180 L) 调至 pH 4 ~ 5, 固体析出, 抽滤, 滤饼用水 (50 L) 洗涤, 再用乙醇: 水 (5 : 1) 混合液 (180 L) 回流打浆 2 h, 降温至 5 ~ 10 °C, 搅拌 30 min, 抽滤, 滤饼用水 (20 L) 淋洗后于 80 °C 常压干燥 4 h 得到灰色固体 **5** (32.8 kg, 2 步收率 60%)。mp 190 ~ 191 °C (文献^[6]: 190 ~ 193 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.83 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.68 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H); ESI-HRMS (*m/z*): 261.043 4 [M - H]⁻, 263.040 9 [M - H]⁻。

8-氯-5,10-二氢-11*H*-二苯并[*b,e*][1,4]二氮杂草-11-酮 (**6**)

向 500 L 反应釜中依次加入水 (200 L)、浓硫酸 (22 kg, 220 mol) 和 **5** (20 kg, 76.1 mol), 搅拌, 回流反应 10 h, 采用 TLC (展开剂同 **5**) 监测, 直至反应完全。降温至 60 °C, 热滤, 滤饼用 3% 氢氧化钠溶液 (20 L×2) 洗至 pH 12 ~ 14, 再用水 (30 L×2) 洗至 pH 6 ~ 7, 于 80 °C 常压干燥得灰色固体 **6** (16.8 kg, 90%), 纯度 99.60% [HPLC 峰面积归一化法: 色谱柱 Agilent Zorbax Bonus RP (RRHD) 柱 (2.1 mm×150 mm, 1.8 μm); 流动相 A 为磷酸盐缓冲溶液 (取无水磷酸二氢钾 2.0 g, 加水 1 000 ml 溶解, 用磷酸调至 pH 2.35 ~ 2.45); 甲醇 (75 : 25), B 为磷酸盐缓冲溶液: 甲醇 (10 : 90), 梯度洗脱 (0—2 min: A 100%, 2—13 min: A 100%—0); 柱温 35 °C; 流速 0.35 ml/min; 检测波长 257 nm; 保留时间 10.6 min]。mp 233 ~ 235 °C (文献^[7]: 232 ~ 234 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (t, *J*=7.4 Hz, 1H); ESI-HRMS (*m/z*): 267.029 6 [M+Na]⁺。

氯氮平 (**1**)

向 500 L 反应釜中依次加入甲苯 (120 kg)、TiCl₄ (12.8 kg, 67.5 mol) 和 **6** (15 kg, 61.3 mol), 开启搅拌, 滴加 *N*-甲基哌嗪 (30.7 kg, 306.5 mol), 加毕, 升温至回流, 搅拌反应 2 ~ 2.5 h, 采用 TLC (展开剂同 **5**) 监测, 直至反应完全。降温至 70 °C, 滴加 32% 氢氧化钠溶液 (30 kg), 再加入碱性氧化铝 (1.5 kg), 保温 1 h。热滤, 滤液于 50 ~ 60 °C 减压浓缩至约 40 L, 冷却至 0 ~ 5 °C, 搅拌 1 h, 抽滤。所得粗品和无水乙醇 (80 kg) 加至 200 L 反应釜中, 加热至 80 °C 搅拌溶清, 加入活性炭 (0.9 kg), 继续搅拌 15 min 后热滤, 滤液缓慢冷却至 0 ~ 5 °C 析晶, 保温 2 h, 抽滤。滤饼用无水乙醇 (5 kg) 淋洗, 于 100 °C 常压干燥 8 h 得淡黄色固体 **1** (15.2 kg, 76%), 纯度 99.93%, 最大单杂含量 0.03% (HPLC 峰面积归一化法: 色谱条件同 **6**, 保留时间 3.5 min)。mp 181 ~ 183 °C, DSC 测得峰值为 183 °C (《中华人民共和国药典》2020 年版: 181 ~ 185 °C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J*=1.8, 8.4 Hz, 1H), 3.32 (br s, 4H), 2.37 (br s, 4H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 162.7, 154.0, 142.1, 141.8, 131.8, 129.7, 126.6, 125.5, 122.9, 122.3, 122.1, 120.5, 120.1, 54.4, 46.7, 45.6; ESI-HRMS (*m/z*): 327.137 1 [M+H]⁺, 329.137 1 [M+H]⁺。

参考文献:

- [1] RUEGER C, ROHNERT H, LOHMANN D. New derivatives of 5,10-dihydro-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]-diazepine-11-ones with anticholinergic activity [J]. *Pharmazie*, 1990, 45(8): 555-559.
- [2] SCHNEIDER J. Process for making 11-piperazino-diazepines, oxazepines, thiazepines and azepines: US, 3962248 [P]. 1976-06-08.

(下转第 1276 页)

方法: 中国, 108675969A [P]. 2018-10-19.

- [17] 刘超, 何沁桂, 常繁, 等. 一种帕瑞昔布钠杂质及其制备方法: 中国, 108484516A [P]. 2018-09-04.
- [18] 李剑峰, 周文. 帕瑞昔布钠异构杂质的合成方法: 中国, 109134395A [P]. 2019-01-04.
- [19] 陈晓晖, 胡观明, 熊涛, 等. 帕瑞昔布钠杂质及其制备方法: 中国, 109734681A [P]. 2019-05-10.
- [20] 梁飞, 郑祖爽, 宋启义, 等. 帕瑞昔布钠杂质的制备方法: 中国, 109970673A [P]. 2019-07-05.
- [21] 董华成, 郝琳, 孙亚萍, 等. 一种帕瑞昔布钠杂质的制备方法: 中国, 110240570A [P]. 2019-09-17.
- [22] 聂忠莉, 郭兆元, 萧茂玲, 等. HPLC法测定帕瑞昔布钠中有关物质的方法研究[J]. 中国测试, 2015, 41(12): 54-

58.

- [23] 王凯, 宋率华, 金琪, 等. 帕瑞昔布钠合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(8): 836-838.
- [24] DONG K Y, QIN H T, BAO X X, *et al.* Oxime-mediated facile access to 5-methylisoxazoles and applications in the synthesis of valdecixib and oxacillin [J]. *Org Lett*, 2014, 16(20): 5266-5268.
- [25] YAO P. Synthesis of symmetrical diaryl sulfone by homocoupling of sodium arylsulfonate [J]. *J Chem Res*, 2014, 38: 265-268.
- [26] TALLEY J J, BROWN D L, NAGARAJAN S, *et al.* Substituted isoxazoles for the treatment of inflammation: EP, 1528059A2 [P]. 1996-12-02.

(上接第1261页)

- [3] 王福祥, 彭振云. 氯氮平的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 969-971.
- [4] ICH M7(R1). Assessment and control of DNA reactive(mutagenic) impurities in pharmaceuticals of limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. [2017-03-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf.
- [5] 张福利. 工艺改进与绿色制药[J]. 药学进展, 2016, 40(7): 505-517.
- [6] 张建楼, 左伟, 初野, 等. 一种用于制备氯氮平的关键中间体的合成方法: 中国, 108863960A [P]. 2018-11-23.
- [7] GONZALEZ C J, PONDER C S, BROXTERMAN Q B, *et al.* Using the right green yardstick: why process mass intensity is used in the pharmaceutical industry to drive more sustainable processes [J]. *Org Process Res Dev*, 2011, 15(4): 912-917.