盐酸氯卡色林有关物质的合成

汤　君[1]，何广卫[1*]，张　强[1]，王　奎[1]，刘为中[1]，刘资进[2]
（1. 合肥医工医药股份有限公司，安徽合肥 230601；2. 安徽中医药大学药学院，安徽合肥 230012）

摘要：为控制盐酸氯卡色林的质量，制备了 5 个有关物质：8- 氯 -3-（2- 氯丙基）-1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（A）、（*R*）-8- 氯 -1- 甲基 -3- 乙酰基 -1,2,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（B）、（*S*）-8- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（2*S*,3*S*）-2,3- 二羟基丁二酸盐（2 ∶ 1）（C）、（*R*）-7- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬盐酸盐（D）、（*S*）-7- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬盐酸盐（E）。其中有关物质 A、D 和 E 未见文献报道。产物结构均经 ^{1}H NMR 和 MS 确证，且有关物质 D 中氯原子的位置和手性构型经单晶 X 射线衍射确证，可作为盐酸氯卡色林质量研究的对照物。

关键词：盐酸氯卡色林；激酶抑制剂；有关物质；合成
中图分类号：R914；TQ463.53　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）02-0196-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.005

Synthesis of the Related Substances of Lorcaserin Hydrochloride

TANG Jun[1], HE Guangwei[1*], ZHANG Qiang[1], WANG Kui[1], LIU Weizhong[1], LIU Zijin[2]
(*1. Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Hefei 230601; 2. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012*)

ABSTRACT: To perform the quality control of lorcaserin hydrochloride, five related substances were prepared. These substances were 8-chloro-3-(2-chloropropyl)-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine(A), (*R*)-8-chloro-1-methyl-3-acetyl-1,2,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine(B), (*S*)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]-azepine (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysuccinate(2 ∶ 1)(C), (*R*)-7-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine hydrochloride(D), (*S*)-7-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine hydrochloride(E). The related substances A, D and E have not been reported in literature. The structures of the above related substances were confirmed by ^{1}H NMR and MS, and the substitution position of chlorine atom as well as chiral configuration of related substance D was confirmed by single crystal X-ray diffraction, which could be used as references of lorcaserin hydrochloride quality control.

Key Words: lorcaserin hydrochloride; kinase inhibitor; related substance; synthesis

盐酸氯卡色林（lorcaserin hydrochloride，**1**），化学名为（*R*）-8- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*-3- 苯并氮杂䓬盐酸盐半水合物，商品名为 Belviq（必维克），是由瑞士 Arena 制药公司研发的新型减肥处方药，于 2012 年 6 月在美国上市。**1** 是一种口服有效的选择性 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）2C 受体激动药，能增强患者饱腹感，减少食物摄入量，从而达到减肥效果[1—2]。

目前，各国药典及其他公开的质量标准中均未收载 **1**。本研究参考相关文献[3—7]，以 *N*-（4- 氯苯基乙基）-2- 丙烯基 -1- 胺盐酸盐（**2**）为起始原料，在无水三氯化铝催化下发生分子内环合，后采用 *L*- 酒石酸拆分得单一异构体，经碳酸钾返碱、氯化氢（由乙酰氯和乙醇制备而来）成盐得（*R*）-8- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*-3- 苯并氮杂䓬盐酸盐（**4**），最后以异丙醇、水和环己烷为溶剂重结晶制得 **1**，合成路线见图 1。

收稿日期：2021-08-07
作者简介：汤　君（1985—），男，工程师，执业药师，从事化学药物的合成和工艺开发。
通信作者：何广卫（1966—），男，博士，硕士生导师，从事创新药物研究与开发。
E-mail：hgwhipi@hotmail.com

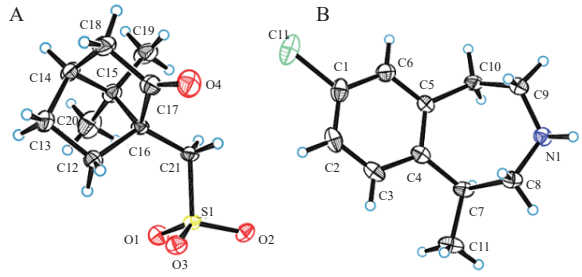
研究合成路线中的工艺杂质，除起始原料及中间体外，发现存在以下有关物质：8- 氯 -3-(2- 氯丙基)-1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（A）、(*R*)-8- 氯 -1- 甲基 -3- 乙酰基 -1,2,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（B）、(*S*)-8- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬 (2*S*,3*S*)-2,3- 二羟基丁二酸盐 (2 ∶ 1)（C）、(*R*)-7- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬盐酸盐（D）、(*S*)-7- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬盐酸盐（E），其中有关物质 B、C 和 (*RS*)-7- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬盐酸盐（D 和 E 的消旋体）已有文献报道 [8—10]，有关物质 A、D 和 E 未见文献报道。

有关物质 A 的来源可能是起始原料中含有的少量 *N*,*N*- 二烯丙基 -4- 氯苯乙胺在三氯化铝催化下发生的分子内环合、加成反应。本研究采用柱色谱从市售起始原料 **2** 中分离出 *N*,*N*- 二烯丙基 -4- 氯苯乙胺，再经成盐、三氯化铝催化环合制得有关物质 A。

有关物质 B 为氯卡色林的乙酰化杂质，可能是在制备 **4** 的过程中，由乙酰氯和乙醇制备氯化氢乙醇溶液时，反应液中未完全反应的乙酰氯与 **4** 的碱基反应生成的工艺杂质。本研究参考文献 [8]，以三乙胺作缚酸剂，用乙酰氯对氯卡色林进行酰化制得。

有关物质 C 为氯卡色林 (*S*)- 型异构体的 *D*- 酒石酸盐。本研究参考文献 [9]，以 *D*- 酒石酸继续对 *L*- 酒石酸拆分后的母液进行成盐并纯化制得。

有关物质 D 为氯卡色林 7- 氯位置异构体的盐酸盐，可能是在傅 - 克烷基化环合时产生的位置异构体。有文献报道了氯卡色林 7- 氯位置异构体的合成方法 [10—12]，本研究以 *N*- 烯丙基 -4- 氯苯乙胺盐酸盐为原料，采用硫酸（质子酸）为傅 - 克反应催化剂，环合后依次采用 *L*- 酒石酸拆分、碳酸钾游离、氯化氢成盐制得，为了确证氯原子的位置和手性中心的构型，本研究培养了其 *D*-(+)- 樟脑磺酸盐的单晶，其 X 射线衍射的结构椭球图如图 2 所示。测试条件：单晶大小 0.19 mm×0.24 mm×0.26 mm，用经过石墨单色器化的 Mo*K*a 射线 (λ=0.710 73 nm) 作为入射幅，ω-2θ 扫描。可见 2.4 ° ≤ θ ≤ 25.0 ° 内，室温有 3 578 个可观测反射点，属斜方晶体 (orthorhombic)，空间群为 P-1，a=7.137 6(7)，b=8.511 6(8)，c=34.527(4)。结合试验过程及分子结构椭球图，确证为氯卡色林的 7- 氯位置异构体，从原子的空间排布来看，该化合物中的手性碳原子为 (*R*)- 构型。



A：氯卡色林 7- 氯位置异构体，B：*D*-(+)- 樟脑磺酸盐

注：红色代表氧原子，黄色代表硫原子，绿色代表氯原子，蓝色代表氮原子，青色代表氢原子，黑色代表碳原子

图 2　氯卡色林 7- 氯位置异构体 *D*-(+)- 樟脑磺酸盐的分子结构椭球图

Fig.2　Ellipsoid Diagrams of the Molecular Structure of *D*-(+)-Camphorsulfonate of the 7-Cl Positinal Isomer of Lorcaserin

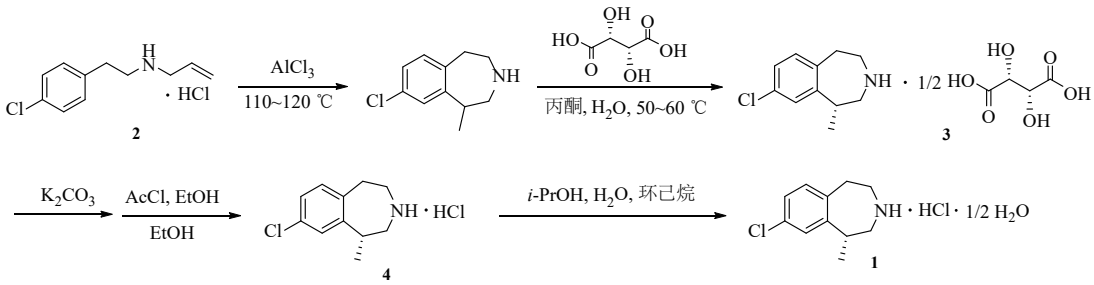


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

有关物质 E 为有关物质 D 的（*S*）- 型异构体，本研究以合成有关物质 D 的母液为原料，游离后与 *D*- 酒石酸成盐，再经碳酸钾游离后与氯化氢成盐制得。

各有关物质结构式及合成路线见图 3。

本研究检测了 **1** 的 3 批中试放大工艺中各中间体及终产品中的有关物质，结果见表 1 至表 3。

表 1　中试放大生产 3 中有关物质的检测结果/%（*n*=3）

Tab.1　Test Results of the Related Substances in Intermediate **3** in Pilot Scale Production/%（*n*=3）

批次	HPLC方法1[1)]			HPLC方法2[2)]		
	A	最大单杂	总杂	C	D	E
1	ND[3)]	0.061	0.082	ND	ND	ND
2	ND	0.016	0.016	ND	ND	ND
3	ND	0.009	0.009	ND	ND	ND

注：[1)] 参见有关物质 A 的检测方法；[2)] 参见有关物质 C 的检测方法；[3)]ND 为未检出

本研究根据工艺路线对可能的工艺杂质进行分析，合成了有关物质 A ～ E，依据 3 批中试放大生产样品的检测数据，最终制定了本品及各中间体的杂质控制策略。这 5 个有关物质的合成可为 **1** 的分析和质量研究提供对照品。

表 2　中试放大生产 4 中有关物质的检测结果/%（*n*=3）

Tab.2　Test Results of the Related Substances in Intermediate **4** in Pilot Scale Production/%（*n*=3）

批次	HPLC方法1[1)]			HPLC方法2[2)]		
	B	最大单杂	总杂	C	D	E
1	0.018	ND[3)]	0.018	ND	ND	ND
2	0.015	ND	0.015	ND	ND	ND
3	0.007	ND	0.007	ND	ND	ND

注：[1)] 参见有关物质 A 的检测方法；[2)] 参见有关物质 C 的检测方法；[3)]ND 为未检出

表 3　中试放大生产 1 中有关物质的检测结果/%（*n*=3）

Tab.3　Test Results of the Related Substances in Intermediate **1** in Pilot Scale Production/%（*n*=3）

批次	HPLC方法1[1)]			HPLC方法2[2)]		
	B	最大单杂	总杂	C	D	E
批号1	0.011	ND[3)]	0.011	ND	ND	ND
批号2	0.002	ND	0.002	ND	ND	ND
批号3	0.007	ND	0.007	ND	ND	ND

注：[1)] 参见有关物质 A 的检测方法；[2)] 参见有关物质 C 的检测方法；[3)]ND 为未检出

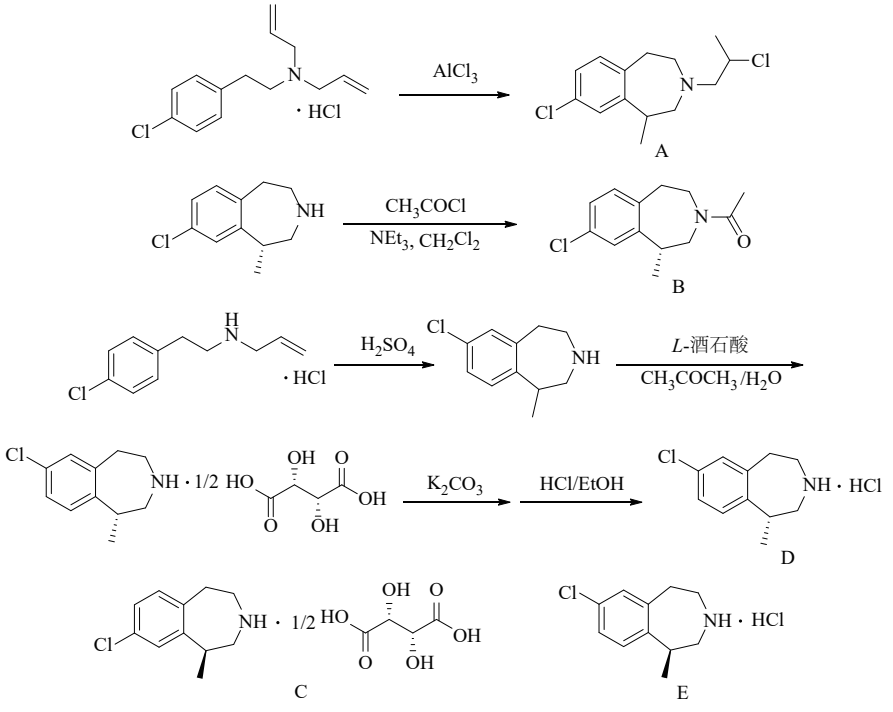


图 3　有关物质 A ～ E 的合成路线和结构式

Fig.3　Synthesis Routes and Structural Formulas of the Related Substances A – E

实验部分

8- 氯 -3-（2- 氯丙基）-1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（有关物质 A）

向烧瓶中加入 *N*-（4- 氯苯基乙基）-2- 丙烯 -1- 胺盐酸盐（合肥伊博尼思化学技术有限公司，含量 98.5%，50.00 g，0.18 mol）、纯化水（200 ml）和乙酸乙酯（150 ml），用 5 mol/L 氢氧化钠水溶液调至 pH 8 ～ 9，分出有机相，水相用乙酸乙酯（150 ml）萃取，合并有机相，减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯（80 ∶ 1）］分离纯化，得无色油状物（0.95 g，1.9%）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.08 ～ 7.26（m, 4H）, 5.80 ～ 5.90（m, 2H）, 5.17（t, 4H）, 3.15 ～ 3.16（m, 4H）, 2.65 ～ 2.75（m, 4H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 236.120 07［M+H］$^+$。

取上述无色油状物（0.95 g，4.03 mmol）和乙酸乙酯（10 ml）加至烧瓶中，室温搅拌溶解，滴入 2 mol/L 氯化氢的乙酸乙酯溶液（2.0 ml），滴毕继续室温搅拌 1 h，过滤，减压干燥得 *N*,*N*- 二烯丙基 -4- 氯苯乙胺盐酸盐（0.57 g，2.09 mmol），加至干燥烧瓶中，加入无水三氯化铝（1.12 g，8.40 mmol），氮气保护下升温至 80 ℃反应 2 h，TLC［展开剂：石油醚：乙酸乙酯（20 ∶ 1）］跟踪反应。冷却至 50 ℃，倾入冰水混合物（20 ml）中，用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 12 ～ 13，用环己烷（20 ml×2）萃取，合并有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯（80 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体有关物质 A（0.13 g，22.8%），含量 98.10%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Ultimate XB-ODS 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.03 mol/L 磷酸氢二钠缓冲液（用三乙胺调至 pH 6.5），B 为乙腈，梯度洗脱（0—35 min，A 75%—30%；35—60 min，A 30%；60—61 min，A 30%—75%；61—70 min，A 75%）；流速 1.0 ml/min；检测波长 220 nm；柱温 35 ℃；相对于 **3** 的保留时间为 1.95］。mp 138.2 ～ 140.3 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.12 ～ 7.14（m, 3H）, 4.22 ～ 4.28（m, 1H）, 3.07 ～ 3.11（m, 1H）, 2.87（d, *J*=2.8 Hz, 2H）, 2.51 ～ 2.70（m, 6H）, 1.47（dd, *J*=2.0、6.4 Hz, 3H）, 1.26（dd, *J*=2.4、7.2 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 272.096 25［M+H］$^+$。

（*R*）-8- 氯 -1- 甲基 -3- 乙酰基 -1,2,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（有关物质 B）

向烧瓶中加入 **3**（合肥医工医药股份有限公司，含量 99.9%，2.00 g，7.39 mmol）、纯化水（30 ml）和乙酸乙酯（15 ml），用 5 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 12 ～ 13，分出有机相，水相用乙酸乙酯（15 ml×2）萃取，合并有机相，减压浓缩得氯卡色林（1.39 g，82.7%）。向烧瓶中加入氯卡色林（0.97 g，4.96 mmol）和二氯甲烷（10 ml），搅拌溶解后加入三乙胺（0.56 g，5.53 mmol），冷却至 －5 ～ 5 ℃，滴加含乙酰氯（0.38 g，4.84 mmol）的二氯甲烷（5 ml）溶液，滴毕，升至 25 ℃反应 3 h，TLC［展开剂：石油醚：乙酸乙酯（1 ∶ 1）］跟踪反应。过滤，滤液减压浓缩，剩余物经柱色谱［洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯（2 ∶ 1）］分离纯化，得浅黄色固体有关物质 B（0.59 g，51.3%），含量 96.66%（HPLC 归一化法，条件同 A，相对于 **1** 保留时间为 2.50）。mp 106.4 ～ 107.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.13 ～ 7.23（m, 3H）, 3.38 ～ 3.70（m, 4H）, 2.77 ～ 3.21（m, 3H）, 2.01（d, *J*=4.0 Hz, 3H）, 1.20（dd, *J*=7.2、20.8 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 238.099 37［M+H］$^+$。

（*S*）-8- 氯 -1- 甲基 -2,3,4,5- 四氢 -1*H*- 苯并氮杂䓬（2*S*,3*S*）-2,3- 二羟基丁二酸盐（2 ∶ 1）（有关物质 C）

向烧瓶中加入 **2**（30.00 g，129.23 mmol）和无水三氯化铝（37.90 g，284.24 mmol），氮气保护下升温至 115 ℃反应 2 h，TLC［展开剂：石油醚：乙酸乙酯（20 ∶ 1）］跟踪反应。冷却至 50 ℃，倾入冰水混合物（70 ml）中，用 50%氢氧化钠溶液调至 pH 12 ～ 13，用环己烷（50 ml×3）萃取，合并有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩得黄色油状物，用丙酮（70 ml）和纯化水（2 ml）溶解，升温至（55±5）℃，滴加 *L*- 酒石酸（4.62 g，30.78 mmol）的水（5 ml）溶液，滴毕继续搅拌 3 h，再冷却至 5 ～ 10 ℃搅拌 12 h，过滤，收集滤液，得 **3** 的拆分母液。

向烧瓶中加入 **3** 的拆分母液，减压浓缩回收丙

酮得黄色油状物，加入水（15 ml）和环己烷（30 ml），用5 mol/L氢氧化钠溶液调至pH 8～9，分出有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，向剩余浆状物（5.83 g，29.79 mmol）中加入丙酮（25 ml），搅拌溶解，滴加*D*-酒石酸（1.67 g，11.13 mmol）的水（22 ml）溶液，滴毕继续搅拌2 h，过滤，滤饼用丙酮（5 ml）洗涤、干燥。所得白色固体和丙酮（25 ml）加入烧瓶中，升温至回流，滴加水（12 ml）至溶解，趁热过滤，滤液降至室温析晶，过滤，滤饼用丙酮和水按上述方法再纯化1次，得白色固体有关物质C（0.50 g，27.5%），*ee*值99.95%［HPLC归一化法：色谱柱 CHIRALPAK IF-3柱（4.6 mm×250 mm，3 μm）；流动相 正己烷：乙醇：二乙胺（95∶5∶0.1）；流速0.8 ml/min；检测波长220 nm；柱温 23 ℃；相对于**1**的保留时间0.78］。mp 198.2～199.3 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, D_2O）δ: 7.28（d, *J*=2.0 Hz, 1H）, 7.20（dd, *J*=2.0、8.4 Hz, 1H）, 7.15（d, *J*=8.0 Hz, 1H）, 4.25（s, 1H）, 3.32～3.35（m, 2H）, 2.94～3.19（m, 4H）, 1.35（d, *J*=7.2 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 196.088 73［M+H］$^+$。

（*R*）-7-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并氮杂䓬盐酸盐（有关物质D）

向烧瓶中依次加入*N*-烯丙基-4-氯苯乙胺盐酸盐（4.20 g，18.09 mmol）和90%硫酸（5.90 g，54.14 mmol），升至60 ℃反应4～5 h，TLC［展开剂：二氯甲烷∶甲醇（20∶1）］跟踪反应。冷却至室温，滴入氨水调至pH 9～10，用环己烷（50 ml×2）萃取，合并有机相，经饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余无色油状物（1.80 g，9.20 mmol）加至烧瓶中，加入丙酮（6 ml），升至50 ℃，滴加*L*-酒石酸（0.25 g，1.67 mmol）的水（2 ml）溶液，滴毕保温搅拌2～3 h，冷却至5～10 ℃搅拌1 h，过滤、干燥，得白色固体氯卡色林7-氯位置异构体的*L*-酒石酸盐（0.67 g，26.9%），收集滤液，记为滤液1。

取上述白色固体（0.67 g，2.47 mmol）置烧瓶中，加入水（30 ml）溶解，用无水碳酸钾调至pH 8～9，用二氯甲烷（50 ml×2）萃取，合并有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余浅黄色油状物于搅拌状态下滴加2 mol/L氯化氢乙醇溶液（10 ml）和水（1 ml），搅拌2 h，减压浓缩，再用无水乙醇（5 ml）重复减压浓缩2次，得白色固体有关物质D（0.33 g，69.5%），*ee*值100.00%（HPLC归一化法，色谱条件同C，相对于**1**的保留时间为0.72）。mp 200.6～201.8 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, D_2O）δ: 7.20～7.24（m, 3H）, 3.31～3.41（m, 3H）, 2.93～3.18（m, 4H）, 1.35（d, *J*=7.2 Hz, 4H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 196.088 75［M+H］$^+$。

（*S*）-7-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并氮杂䓬盐酸盐（有关物质E）

向烧瓶中加入上述有关物质D合成过程中的滤液1，用无水碳酸钠调至pH 8～9，用环己烷（30 ml×2）萃取，合并有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余油状物中加入丙酮（5 ml），搅拌溶解，50 ℃缓慢滴加*D*-酒石酸（0.35 g，2.33 mmol）的水（1 ml）溶液，滴毕析出大量固体，保温搅拌1～2 h，过滤，滤饼用丙酮（1 ml）洗涤，干燥，再加入水（15 ml）溶解，用无水碳酸钾调至pH 8～9，用二氯甲烷（30 ml×2）萃取，合并有机相，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压浓缩，剩余浅黄色油状物中滴入2 mol/L氯化氢乙醇溶液（5 ml）和水（0.5 ml），搅拌2 h，减压浓缩，再用无水乙醇（5 ml）重复减压浓缩2次，得白色固体有关物质E（0.16 g，64.5%），*ee*值100.00%（HPLC归一化法，色谱条件同C，相对于**1**的保留时间为0.85）。mp 201.5～202.6 ℃。^{1}H NMR（400 MHz, D_2O）δ: 7.21～7.26（m, 3H）, 3.31～3.41（m, 3H）, 2.94～3.19（m, 4H）, 1.35（d, *J*=7.2 Hz, 4H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 196.088 70［M+H］$^+$。

参考文献：

［1］ 钟 杭, 赵临襄. 氯卡色林[J]. 中国药物化学杂志, 2012, **22**(6): 543.

［2］ 康银花, 晋 展. 新型减肥药lorcaserin hydrochloride［J］. 药学进展, 2008, **32**(9): 423-425.

［3］ ZHU Q H, WANG J W, BIAN X G, *et al*. Novel synthesis of antiobesity drug lorcaserin hydrochloride［J］. *Org Process*

Res Dev, 2015, **19**(9): 1263-1267.

[4] 周国春, 徐 斌, 王德才. 8-氯-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-3-苯并氮杂䓬的制备方法: 中国, 104130188A [P]. 2014-11-05.

[5] 姜春阳, 李 惠, 陈 俊, 等. 一种罗卡西林(Lorcaserin)的合成及其中间体的制备方法: 中国, 104119236A [P]. 2013-04-24.

[6] GHARBAOUI T, TANDEL S K, MA Y A, *et al*. Processes for preparing (*R*)-8-chloro-1-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine intermediates toward serotonin-2C(5-HT2C) receptor agonists: WO, 2008070111 [P]. 2008-06-12.

[7] DEMATTEI J A, CARLOS M, CASTRO R O, *et al*. Processes for preparation of 2-chloro-*N*-(4-chlorophenethyl)-propan-1-amine hydrochloride: WO, 2010148207 [P]. 2010-12-23.

[8] SANTORA V J, HOFILENA B J, PULLEY M, *et al*. Modulators of the histamine H_3 receptor useful for the treatment of disorders related thereto: WO, 2009105206 [P]. 2009-08-27.

[9] 孟 涛, 刘 丹, 赫 畅. 盐酸绿卡色林半水合物的合成工艺及有关物质研究[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(2): 128-133.

[10] 崔 宁, 董祥君, 郝志海. 半水绿卡色林盐酸盐的制备方法: 中国, 106478506A [P]. 2016-09-30.

[11] SMITH B M, SMITH J H, TSAI J H, *et al*. Discovery and structure-activity relationship of (1*R*)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1*H*-3-benzazepine(lorcaserin), a selective serotonin 5-HT2C receptor agonist for the treatment of obesity [J]. *J Med Chem*, 2008, **51**(2): 305-313.

[12] SMITH B M, SMITH J H, TSAI J H, *et al*. Discovery and SAR of new benzazepines as potent and selective 5-HT2C receptor agonists for the treatment of obesity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, **15**(5): 1467-1470.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：苏州海顺包装材料有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司