罗沙司他有关物质的合成

曾银海[1,2]，闫显光[2]，杨汉跃[2]，董淑波[2]，程青芳[1*]
（1. 江苏海洋大学药学院，江苏连云港 222005；2. 江苏德源药业股份有限公司，江苏连云港 222047）

摘要：为控制罗沙司他的质量，制备了罗沙司他 6 种有关物质：4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（有关物质 A）、*N*-（4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸（有关物质 B）、*N*-（4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯（有关物质 C）、4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸（有关物质 D）、4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（有关物质 E）、*N*-（4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯（有关物质 F），并用质谱（MS）和核磁共振波谱（NMR）对其结构进行了确证。

关键词：罗沙司他；低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂；有关物质；合成
中图分类号：R914.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)03-0351-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.008

Synthesis of the Related Substances of Roxadustat

ZENG Yinhai[1,2], YAN Xianguang[2], YANG Hanyue[2], DONG Shubo[2], CHENG Qingfang[1*]
(*1. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005; 2. Jiangsu Deyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222047*)

ABSTRACT: In order to control the quality of roxadustat, six related substances of roxadustat were prepared: methyl 4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate (related substance A), *N*-(4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycine (related substance B), methyl *N*-(4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycinate (related substance C), 4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylic acid (related substance D), methyl 4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate (related substance E), methyl *N*-(4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycinate (related substance F), and their structures were confirmed by mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR).

Key Words: roxadustat; hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase domain inhibitor; related substances; synthesis

罗沙司他（roxadustat，**1**），化学名为 *N*-[（4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基 -3- 异喹啉）羰基] 甘氨酸，是美国菲布罗根公司研发的一种口服低氧诱导因子 - 脯氨酰羟化酶抑制剂，于 2018 年 12 月 18 日在中国被批准上市，商品名为爱瑞卓®，随后陆续在日本和欧盟获批上市，临床主要用于治疗慢性肾脏病透析患者贫血，也适于血液透析和腹膜透析患者[1—3]。

收稿日期：2022-10-22
作者简介：曾银海（1988—），男，硕士研究生，专业方向：药物及中间体的合成。
通信作者：程青芳（1969—），女，教授，从事药物及中间体的合成研究。
E-mail：spring817191@sina.com

1 的合成已有很多文献报道[4—9]，但由于 **1** 的原料药及制剂尚未被《美国药典》、《欧洲药典》及《中华人民共和国药典》等收录，其有关物质报道较少。本研究参考文献[5—6]，采用图 1 路线合成了 **1**：以 5- 溴苯酞（**2**）为原料，与苯酚发生乌尔曼偶联反应生成 5- 苯氧基异苯并呋喃 -1-（3*H*）- 酮（**3**），**3** 经酯化、亲核取代和克莱森酯缩合反应构建异喹啉环，得到 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（**4**），**4** 经“一锅法”制备得到 4- 羟基 -1- 乙酰氧甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（**5**），**5** 经高压、钯炭催化氢化还原脱掉乙酰氧基，得到 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（**6**），用 **6** 与甘氨酸（Gly）

进行氨化反应后再酸化即得 **1**。

在上述合成 **1** 的工艺研究过程中主要发现了以下 6 种有关物质：①中间体 **4** 为制备 **1** 的关键中间体，且主体结构与 **1** 较为相似，在由 **4** 转化为 **1** 的过程中，未完全转化的 **4** 可能残留到 **1** 中，即为有关物质 A。②在由 **6** 制备 **1** 时，残留的 **4** 也与甘氨酸发生氨化反应，酸化后会生成 *N*-(4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸，即有关物质 B。③有关物质 B 与制备 **1** 时使用的溶剂甲醇发生酯化反应，生成 *N*-(4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯，即有关物质 C。④在由 **6** 制备 **1** 时，**6** 在甲醇钠溶液中可能发生酯水解反应，生成 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸，即有关物质 D。⑤化合物 **6** 为制备 **1** 的另一个关键中间体，主体结构也与 **1** 较为相似，未完全转化的 **6** 可能残留到 **1** 中，即为有关物质 E。⑥用 **6** 与甘氨酸氨化制备 **1** 时，生成的 **1** 与反应中使用的溶剂甲醇发生酯化反应，生成 *N*-(4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯，即有关物质 F。

本研究参考文献 [5—12]，设计合成了上述 6 种有关物质（具体合成路线如图 2 所示）并进行结构确证。有关物质 B 和 C 尚无文献报道其合成方法，本研究用 **4** 与甘氨酸发生氨化反应，再经酸化即得有关物质 B，进而与甲醇发生酯化反应即得有关物质 C。有关物质 A 和有关物质 D ～ F 的合成方法已有文献 [5—6,9] 报道，本研究进行了改进。制备有关物质 A 时，在氮气保护下，以 **2** 为原料，与苯酚发生偶联反应生成 **3**，**3** 经“一锅法”制备得到有关物质 A，使用三苯基氧膦替代价格昂贵、不易获得且不环保的二氯三苯基膦 [5—6]，收率 87%（文献 [5—6]：72%）。制备有关物质 D 时，通过有关物质 A 的溴代、甲基化即可得到，溴代中使用偶氮二异丁腈（AIBN）作为引发剂，缩短了反应时间，溴代收率由文献 [9] 报道的 78.5%提高到 95%；甲基化过程中，通过减少水量、提高反应温度，解决了产品颜色深、纯度差的问题。制备有关物质 E 时，曾试验了由有关物质 D 经浓硫酸催化与甲醇酯化的方法，但未能得产物。因此设计新的合成路线：将有关物质 D 经乙酰化、酰氯化、酯化和脱乙酰化制得，避免了文献 [5—6] 中使用的易燃易爆的 *N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基二氨基甲烷和钯炭催化高压氢化还原，提高了工艺的安全性。制备有关物质 F 时，在浓硫酸催化下，将 **1** 与甲醇发生酯化反应制得，收率 87%，克服了文献 [9] 中通过有关物质 D 与甘氨酸甲酯缩合的工艺中易产生杂质、产品难以纯化、操作烦琐的缺陷。本研究中，制备有关物质 A ～ F 的操作简单，纯度均高于 97%，可为 **1** 的质量研究提供对照品，对 **1** 的质量控制和工艺改进具有指导意义。

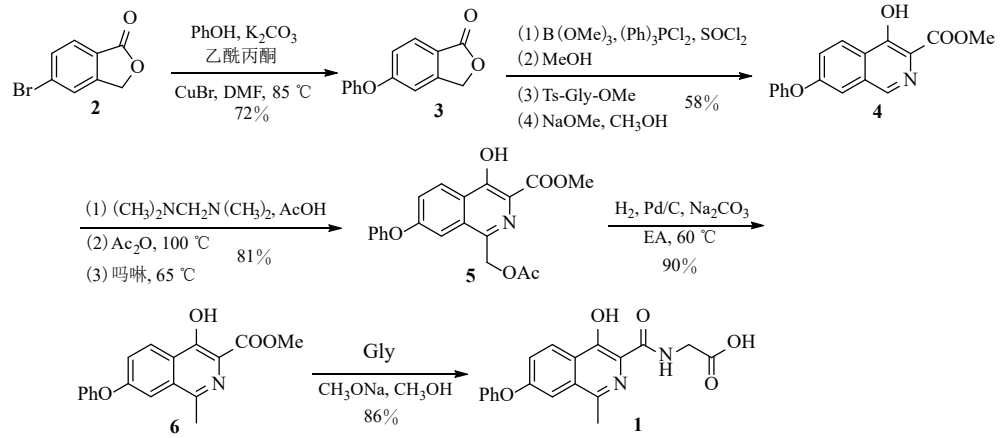


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

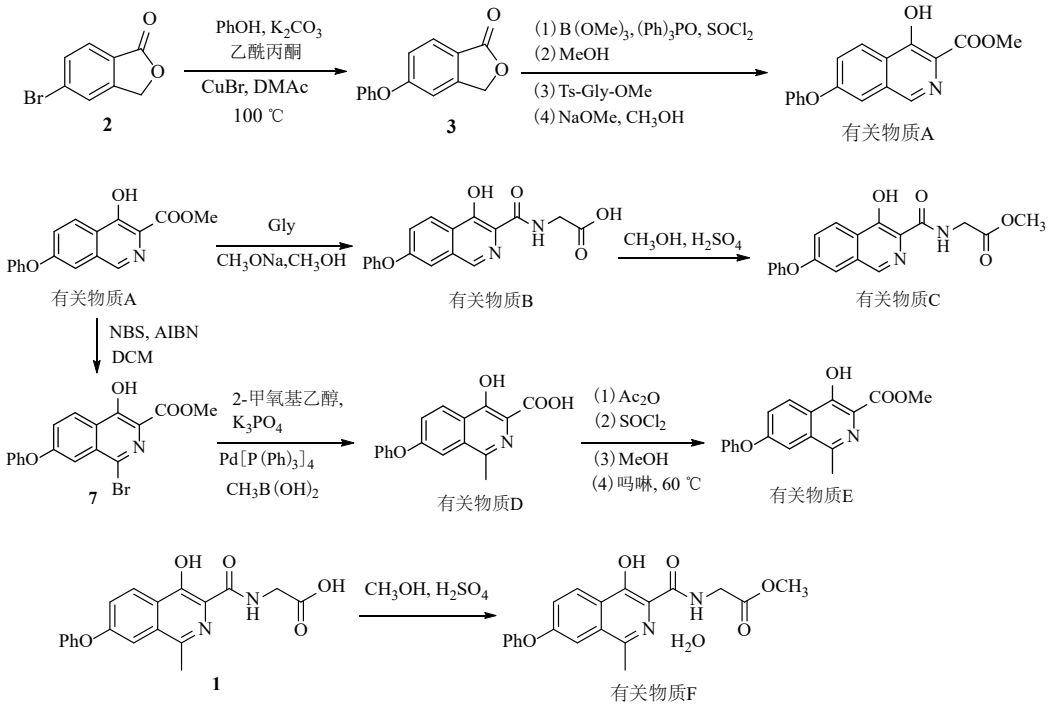


图 2 有关物质 A ～ F 的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of the Related Substances A – F

实验部分

4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（有关物质 A）

向反应瓶中加入 **2**（20.00 g，93.9 mmol）、*N*,*N*-二甲基乙酰胺（DMAc，200 mL）、苯酚（9.28 g，98.6 mmol）、碳酸钾（25.90 g，187.8 mmol）、乙酰丙酮（4.70 g，47.0 mmol）和溴化亚铜（2.69 g，18.8 mmol），氮气置换 3 次，然后在氮气氛围下加热至 100 ℃，搅拌反应 24 h，TLC［展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）的混合物］监测反应完全后，冷却至室温，加入水（200 mL），搅拌 1 h，过滤，滤饼用水（100 mL）洗涤，溶于二氯甲烷（120 mL），依次用稀盐酸（160 mL）和水（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 40 ℃减压蒸除溶剂，剩余物中加入硼酸三甲酯（0.83 g，8.0 mmol）、三苯基氧膦（2.61 g，9.4 mmol）、氯化亚砜（23.8 g，0.2 mol）、碳酸钾（55.2 g，0.4 mol）和甲苯（180 mL），加热至回流，搅拌反应 16 h，TLC［展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）的混合物］检测反应完全后，于 80 ℃减压蒸除溶剂，加入甲醇（100 mL），加热至回流，搅拌反应 3 h，于 50 ℃减压蒸除溶剂，加入 DMAc（180 mL）、对甲苯磺酰甘氨酸甲酯（19.40 g，80.0 mmol）和碘化钠（3.60 g，24.0 mmol），加热至 65 ℃，搅拌反应 6 h，TLC［展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）的混合物］监测反应完全后，冷却至室温，加入甲醇钠（6.48 g，120.0 mmol），搅拌反应 2 h，TLC［展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）的混合物］监测反应完全后，加入冰乙酸调至 pH 6，过滤，滤饼依次用水（200 mL）和丙酮（100 mL）洗涤，于 60 ℃干燥，得类白色结晶状固体有关物质 A（12.40 g，以 **2** 计收率 58%），纯度 98.80%［HPLC 归一化法：色谱柱 C_{18}-AR 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸水溶液，B 为 0.1%磷酸乙腈溶液；流速 1.0 mL/min；检测波长 222 nm；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。保留时间 **1** 26.0 min，有关物质 A 27.6 min］。mp 152.0 ～ 152.3 ℃；^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.62（s, 1H），8.76（s, 1H），

8.34(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62(dd, *J*=9.0、2.5 Hz, 1H), 7.49 ～ 7.55(m, 3H), 7.27 ～ 7.33(m, 1H), 7.19 ～ 7.25(m, 2H), 3.98(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6)δ: 170.83, 159.50, 155.55, 155.49, 143.11, 133.37, 130.93, 125.64, 125.42, 123.61, 123.11, 120.58, 120.53, 112.27, 53.02；ESI-MS(*m/z*): 296.11[M+H]$^+$。

***N*-(4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基)甘氨酸**(有关物质 B)

向反应瓶中加入有关物质 A(1.00 g，3.4 mmol)、甘氨酸(3.81 g，50.8 mmol)、甲醇钠(1.83 g，33.9 mmol)和甲醇(20 mL)，加热至回流，搅拌反应 24 h，TLC[展开剂：正己烷、乙酸乙酯和甲酸(体积比 5 ∶ 1 ∶ 0.01)的混合液]监测反应完全后，冷却至 0 ℃，搅拌 1 h，过滤，滤饼加至水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)中，搅拌溶清，静置分层，水层用乙酸乙酯(25 mL×2)洗涤，冷却至 0 ℃，加盐酸调至 pH 4，搅拌 1 h，过滤，滤饼依次用水(150 mL)和丙酮(50 mL)洗涤，于 60 ℃常压干燥，得类白色结晶状固体有关物质 B(1.00 g，88%)，纯度 97.20%(HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间 19.8 min)。mp 209.2 ～ 210.0 ℃；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.59(s, 1H), 9.29(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.31(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.54(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.47 ～ 7.53(m, 2H), 7.29(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.03(d, *J*=6.1 Hz, 2H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6)δ: 171.11, 170.47, 158.93, 155.61, 154.59, 141.90, 133.18, 130.92, 125.33, 125.24, 123.65, 123.58, 121.52, 120.51, 112.47, 41.16；ESI-MS(*m/z*): 339.22[M+H]$^+$。

***N*-(4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基)甘氨酸甲酯**(有关物质 C)

向反应瓶中加入有关物质 B(0.50 g，1.5 mmol)、甲醇(30 mL)、浓硫酸(3 mL)，加热至回流，搅拌反应 10 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯(体积比 1 ∶ 1)的混合液]监测反应完全后，于 50 ℃减压蒸除溶剂，向残余物中加入二氯甲烷(30 mL)，搅拌下加入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液于 35 ℃减压蒸除溶剂，得到类白色粉末状固体有关物质 C(0.43 g，83%)，纯度 97.02%(HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间 39.0 min)；mp 113.8 ～ 113.9 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 13.49(s, 1H), 9.44(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.30(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.62(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.48 ～ 7.56(m, 3H), 7.29(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.13(d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.69(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6)δ: 170.63, 170.24, 158.97, 155.59, 154.63, 141.97, 133.21, 130.91, 125.34, 125.25, 123.66, 123.55, 121.41, 120.51, 112.46, 52.40, 41.09；ESI-MS(*m/z*): 353.13[M+H]$^+$。

4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸(有关物质 D)

向反应瓶中加入有关物质 A(12.00 g，41.0 mmol)，*N*- 溴代丁二酰亚胺(NBS，7.50 g，43.0 mmol)、AIBN(0.33 g，2.0 mmol)和二氯甲烷(120 mL)，升温至回流，搅拌反应 7 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 1)的混合液]监测反应完全后，过滤，滤液于 40 ℃减压蒸除溶剂，残余物用甲醇(120 mL)重结晶，得类白色粉末状固体 **7**(14.45 g，95%)。

向反应瓶中加入 **7**(14.00 g，38.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(2.15 g，2.0 mmol)、甲基硼酸(3.36 g，56.0 mmol)、磷酸钾(16.19 g，75.0 mmol)、2- 甲氧基乙醇(60 mL)和水(12 mL)，加热至 120 ℃，搅拌反应 10 h，TLC[展开剂：正己烷、乙酸乙酯和甲酸(体积比 5 ∶ 1 ∶ 0.01)的混合液]监测反应完全后，冷却至室温，过滤，滤液中加入水(60 mL)，加盐酸调至 pH 2 ～ 3，过滤，滤饼用甲醇淋洗，干燥后得类白色固体结晶状固体有关物质 D(9.17 g，83%)，纯度 97.01%(HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间 6.1 min)。mp 245.4 ～ 245.6 ℃；^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6)δ: 8.38(d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.66(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=9.0、2.4 Hz, 1H), 7.46 ～ 7.50(m, 2H), 7.26(dq,

J=7.4、6.6 Hz, 2H), 7.14 ～ 7.19(m, 2H), 2.77(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.16, 161.65, 158.38, 156.07, 142.35, 131.09, 130.85, 127.92, 126.99, 124.99, 123.79, 119.84, 113.61, 18.63；ESI-MS(*m/z*): 296.04[M+H]$^+$。

4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（有关物质 E）

向反应瓶中加入有关物质 D(9.00 g，31.0 mmol)、碳酸钠 (16.43 g，0.2 mol) 和乙酸酐 (90 mL)，加热至 60 ℃，搅拌反应 10 h，TLC[展开剂：正己烷、乙酸乙酯和甲酸（体积比 5 ∶ 1 ∶ 0.01）的混合液]监测反应完全后，趁热过滤，滤液冷却至室温，加入水 (90 mL)，冰水浴下加盐酸调至 pH 2 ～ 3，析晶，过滤，滤饼溶于二氯甲烷 (50 mL)，加入水 (30 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 40 ℃减压蒸除溶剂。剩余物中加入氯化亚砜 (100 mL)，滴入 DMF(3 滴)，滴毕加热至回流，搅拌反应 4 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1）的混合液]监测反应完全后，于 60 ℃减压蒸除溶剂，冷却至 0 ℃，加入甲醇 (100 mL)，升温回流反应 1 h，减压蒸除溶剂，向残余物中加入二氯甲烷 (100 mL)，冷却至 0 ℃，加入吗啉 (5.22 g，60.0 mmol)，加热至 60 ℃搅拌反应 2 h，反应完毕，加入 1 mol/L 盐酸 (30 mL)，有机层用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液于 40 ℃减压蒸除溶剂，向残余物中加入甲醇 (50 mL) 重结晶，得类白色粉末状固体有关物质 E(8.58 g，91％)，纯度 99.03％ (HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间 31.1 min)，mp 110.9 ～ 111.7 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.50(s, 1H), 8.33(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.59(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.54(dd, *J*=9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.47 ～ 7.52(m, 2H), 7.28(td, *J*=7.3、1.1 Hz, 1H), 7.16 ～ 7.23(m, 2H), 3.97(s, 3H), 2.64(s, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.90, 158.94, 155.84, 154.55, 148.39, 132.12, 130.87, 126.13, 125.15, 123.45, 122.81, 120.06, 119.03, 112.27, 52.90, 21.89；ESI-MS(*m/z*): 310.15[M+H]$^+$。

***N*-(4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基)- 甘氨酸甲酯**（有关物质 F）

向反应瓶中加入 **1**(1.00 g，2.9 mmol)、甲醇 (30 mL)、浓硫酸 (5 mL)，升温至回流，搅拌反应 12 h，TLC[展开剂：正己烷和乙酸乙酯（体积比 1 ∶ 1)]监测反应完全后，于 50 ℃减压蒸除溶剂，向残余物中加入二氯甲烷 (30 mL)，搅拌下加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 洗涤分层，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液于 35 ℃减压蒸除溶剂，得到类白色结晶状固体有关物质 F(0.90 g，87％)，纯度 97.31％ (HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，保留时间 42.1 min)，mp 132.4 ～ 132.9 ℃。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.23(s, 1H), 9.25(t, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.32(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.64(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.56(dd, *J*=9.1、2.4 Hz, 1H), 7.46 ～ 7.52(m, 2H), 7.27(t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.17 ～ 7.22(m, 2H), 4.15(d, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.73(s, 3H)；^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.56, 170.35, 158.33, 156.01, 153.35, 147.51, 131.96, 130.86, 125.76, 125.04, 123.96, 122.95, 119.97, 119.87, 112.66, 52.41, 41.08, 21.98；ESI-MS (*m/z*): 367.21[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] GROENENDAAL-VAN DE MEENT D, DEN ADEL M, RIJNDERS S, *et al*. The hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat(FG-4592) and warfarin in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction study [J]. *Clin Ther*, 2016, **38**(4): 918-928.

[2] WU K, ZHOU K L, WANG Y L, *et al*. Stabilization of HIF-1α by FG-4592 promotes functional recovery and neural protection in experimental spinal cord injury [J]. *Brain Res*, 2016, **1632**: 19-26.

[3] DEBENHAM J S, MADSEN-DUGGAN C, CLEMENTS M J, *et al*. Discovery of *N*-[bis(4-methoxyphenyl) methyl]-4-hydroxy-2-(pyridazin-3-yl)pyrimidine-5-carboxamide(MK-8617), an orally active pan-inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 1-3(HIF PHD1-3) for the treatment of anemia [J]. *J Med Chem*, 2016,

59(24): 11039-11049.

[4] AREND M P, FLIPPIN L A, GUENZLER-PUKALL V, *et al*. Novel nitrogen-containing heteroaryl compounds and methods of use thereof: US, 20040254215[P]. 2004-12-16.

[5] 汤普森 M D, 朴贞玟, 阿伦德 M P. 制备异喹啉化合物的方法: 中国, 103435546 [P]. 2013-07-15.

[6] WITSCHI C, PARK J M, THOMPSON M D, *et al*. Crystalline forms of a prolyl hydroxylase inhibitor: WO, 2014014835 [P]. 2014-01-23.

[7] 许学农. 诺得司他的制备方法: 中国, 104892509 [P]. 2015-06-04.

[8] 张其伟, 周嘉第, 陈永健, 等. 罗沙司他的合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(11): 1237-1245.

[9] 杨满勋, 刘文丽, 魏宪明, 等. 一种诺得司他的制备方法: 中国, 107954931 [P]. 2016-10-17.

[10] 王　凯, 阎旭冉, 陈冰涵, 等. 盐酸屈他维林的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 192-195.

[11] 吕训磊, 周伟澄, 林快乐. 2019年美国FDA批准上市的新药简介[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(1): 1-29.

[12] 贝尔 I M, 弗拉利 M E, 加利基奥 S N, 等. 哌啶酮羧酰胺氮杂茚满 CGRP 受体拮抗剂: 中国, 103328478 [P]. 2013-09-25.

(上接第350页)

[18] TYAGI R, SINGH H, SINGH J, *et al*. Identification, synthesis, and control of process-related impurities in antipsychotic drug substance brexpiprazole [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **22**(11): 1471-1480.

[19] 徐　奎, 陶俊珏, 刘经星. 一种依匹哌唑新的制备方法: 中国, 105399736A [P]. 2016-03-16.

[20] 郑永勇, 金　华, 周　峰, 等. 依匹哌唑的制备方法: 中国, 105440026A [P]. 2016-03-30.

[21] 胡清文, 李乐祥, 曹　燕. 7-(4-(4-(苯并[*b*]噻基)-1-哌嗪基)丁氧基)-2-(1*H*)-喹啉酮: 中国, 104447723A [P]. 2015-03-25.

[22] 罗　绪, 付廷印, 张华娇, 等. 一种依匹哌唑的制备方法: 中国, 104829602A [P]. 2015-08-12.

[23] CHEN W M, SUO J, LIU Y J, *et al*. Industry-oriented route evaluation and process optimization for the preparation of brexpiprazole [J]. *Org Process Res Dev*, 2019, **23**(5): 852-857.

[24] NIMBA J B, DATTATRAY B N, SUBODHBHAI M A, *et al*. Process for the preparation of brexpiprazole: WO, 2018172463 [P]. 2018-09-27.

[25] 胡斯登, 何嘉宸, 杨贞皓, 等. 一种抗精神病药依匹哌唑电化学制备方法: 中国, 112125896B [P]. 2021-10-29.

[26] 胡斯登, 何嘉宸, 杨贞皓, 等. 哌唑类抗精神病药物关键中间体及其电还原方法: 中国, 112079812BA [P]. 2021-08-06.

[27] 胡斯登, 谢雯雪, 胡艾希, 等. 一种阿立哌唑中间体的电还原制备方法: 中国, 111826677B [P]. 2021-06-04.