盐酸阿比多尔有关物质的合成

李盼欣[1]，王楚婷[1]，杨若云[1]，张志光[1]，张　勇[1,2]*
（1. 河北科技大学化学与制药工程学院，河北石家庄 050018；
2. 河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地，河北石家庄 050018）

摘要：为了对盐酸阿比多尔进行质量控制，合成了盐酸阿比多尔的 5 种可能的有关物质：6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯基亚磺酰基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 A）、6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 B）、6- 溴 -5- 羟基 -1- 甲基 -4-[（甲氨基）甲基]-2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 C）、4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 D）和 6,7- 二溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 E），并经 MS、^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 确证结构。

关键词：盐酸阿比多尔；抗病毒药；有关物质；合成
中图分类号：R927　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)11-1586-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.007

Synthesis of Related Substances to Arbidol Hydrochloride

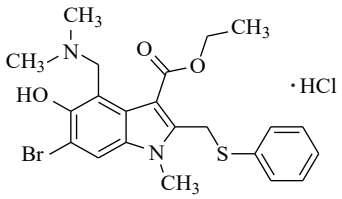
LI Panxin[1], WANG Chuting[1], YANG Ruoyun[1], ZHANG Zhiguang[1], ZHANG Yong[1,2]*
(*1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering of Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018;
2. State Key Lab. Breeding Base- Hebei Province Key Lab. of Molecular Chemistry for Drug, Shijiazhuang 050018*)

ABSTRACT: To perform the quality control of arbidol hydrochloride, five potential related substances were synthesized. They were ethyl 6-bromo-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-2-[(phenylsulfinyl)-methyl]-1*H*-indole-3-carboxylate (related substance A), ethyl 6-bromo-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1,2-dimethyl-1*H*-indole-3-carboxylate (related substance B), ethyl 6-bromo-5-hydroxy-1-methyl-4-[(methylamino)-methyl]-2-[(phenylthio)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylate (related substance C), ethyl 4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-2-[(phenylthio)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylate (related substance D) and ethyl 6,7-dibromo-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-2-[(phenylthio)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylate (related substance E). Their chemical structures were confirmed by MS, ^{1}H NMR and ^{13}C NMR.

Key Words: arbidol hydrochloride; antiviral drug; related substance; synthesis

盐酸阿比多尔（arbidol hydrochloride，**1**，化学结构如图 1 所示），化学名为 6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯盐酸盐，是 1993 年在俄罗斯首次上市的非核苷类抗病毒药。阿比多尔可与细胞表面的血凝素（hemagglutinin，HA）上的结合位点发生疏水性作用，稳定 HA 的结构，防止 pH 值降低而引起的 HA 构象重组，避免融合肽暴露，从而抑制病毒 - 内体膜融合，阻断病毒的侵入[1]。**1** 在临床上主要用于防治流感和其他急性病毒性呼吸道感染，适用于成人和儿童甲型流感、乙型流感、急性病毒性呼吸道感染、严重的急性呼吸道疾病综合征以及并发支气管炎和肺炎的预防和治疗。与神经氨酸酶抑制剂奥司他韦针对甲型流感病毒核酸阳性

收稿日期：2021-11-26
基金项目：河北省自然科学基金项目(H2020208022)
作者简介：李盼欣(1997—)，女，硕士研究生，专业方向：药物合成工艺及药物化学研究。
通信作者：张　勇(1972—)，男，教授，从事药物合成工艺和药物化学研究。
E-mail：zhangyong@hebust.edu.cn



1

图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

患者进行的临床对照试验[2]结果表明，二者的疗效、治疗安全性和治疗费用相当。

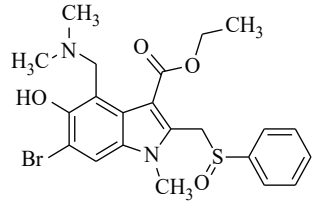
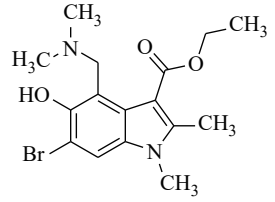
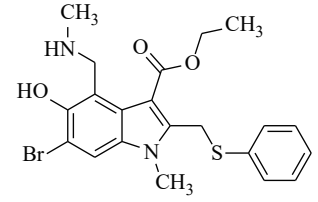
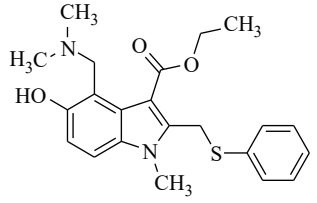
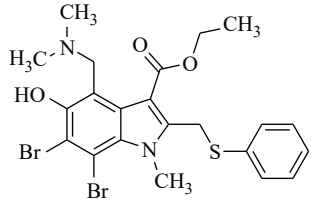
目前 **1** 的合成工艺报道较多[3—5]，其中工业化生产采用的多为：以 3- 氨基巴豆酸乙酯为原料，经 Nenitzescu 反应、乙酰化、*N*- 烃化、溴代、缩合、Mannich 反应、成盐制得 **1**[3]。药物在合成和（或）贮存期间产生的有机杂质可能会影响药物质量，文献[6]通过 LC-MS/MS 法对 **1** 中的有关物质进行了研究，初步推测出 5 个可能结构（表 1），为有关物质的定性研究奠定了基础。本研究基于如上试验结论，通过化学合成的方式对这些有关物质进行定向合成。

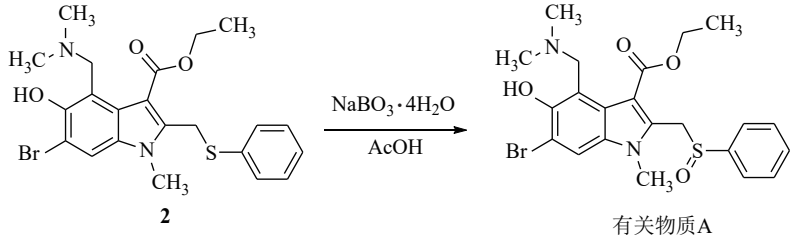
参照文献[3]方法制备有关物质 A，其中 6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（**2**）氧化为有关物质 A 时，使用等物质的量的过硼酸钠四水合物代替文献中使用的过量过氧化氢作氧化剂，避免发生过度氧化反应（图 2）。

在有关物质 B 的合成过程中，最初以 5- 乙酰氧基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯为起始原料，尝试不同的溴代试剂（包括 *N*- 溴代丁二酰亚

表 1　5 种有关物质的结构和化学可能的产生方式

Tab.1　Chemical Structures and Possible Productions of the Five Related Substances

化合物名称	化学结构	可能的产生方式
有关物质A		原料药生产和贮存时氧化
有关物质B		溴代反应不充分，吲哚 2- 甲基未溴代并经后续步骤衍生
有关物质C		Mannich 反应时二甲胺中有甲胺残留
有关物质D		溴代反应不充分，吲哚 6- 位未溴代并经后续步骤衍生
有关物质 E		溴代反应过度，吲哚 7- 位溴代并经后续步骤衍生



2　　有关物质A

图 2　有关物质 A 合成路线

Fig.2　Synthetic Route of Related Substance A

胺、二溴海因、氢溴酸 / 过氧化氢等）进行选择性芳香溴代反应，均未得到预期效果。最终以 5- 乙酰氧基 -6- 溴 -2-（溴甲基）-1- 甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（**3**）（参照文献 [3] 制备）为起始原料，以氰基硼氢化钠为还原剂 [7]，氢解得到 5- 乙酰氧基 -6- 溴 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（**4**），用氢氧化钾脱乙酰基得 6- 溴 -5- 羟基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（**5**），最后经 Mannich 反应得有关物质 B（图 3）。

在有关物质 C 的合成过程中，曾以 6- 溴 -5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯为起始原料，甲醛和甲胺作为 Mannich 反应试剂，未得到目标产物。推测生成的有关物质 C 的仲胺结构可继续和甲醛反应，并与苯环上的羟基发生环合生成噁嗪结构。本研究重新设计了有关物质 C 的合成路线，使 **2** 的 4- 位二甲基氨基与甲胺反生胺交换反应 [8]，得有关物质 C（图 4）。

参照文献 [9] 制备有关物质 D（图 5）。

根据文献 [10] 报道的有关物质 E 的合成方法，以 5- 乙酰氧基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯为原料，过量溴素为溴代试剂进行多个反应位点的溴代反应，结果表明副产物较多。改进后以 **3** 为原料，用氢溴酸 / 过氧化氢体系进行 7- 位溴代反应，反应选择性较好（图 6）。

以本研究合成的 5 种有关物质作为对照品，对石家庄 X 公司生产的 **1** 原料药粗品进行 HPLC 分析，**1** 出峰时间为 16.5 min，在保留时间 4.3、5.2、12.0、17.0 和 44.3 min 处分别检出有关物质 A、有

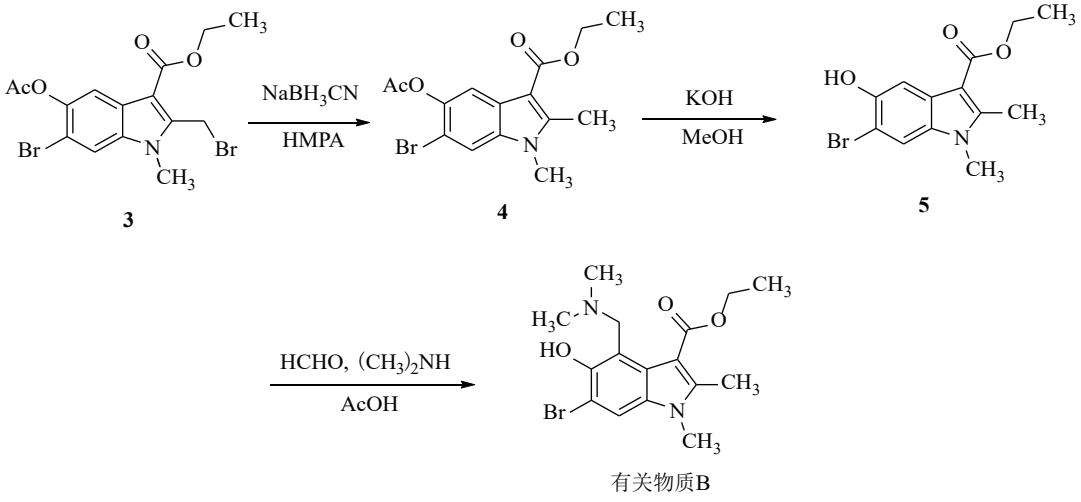


图 3　有关物质 B 合成路线

Fig.3　Synthetic Route of Related Substance B

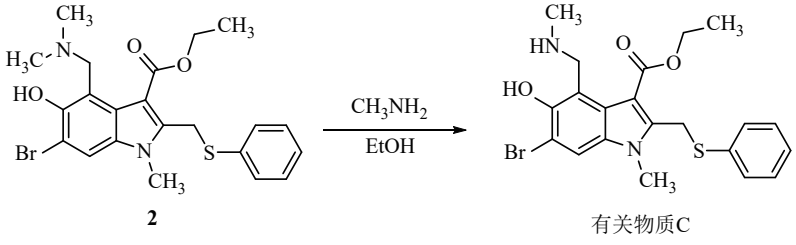


图 4　有关物质 C 合成路线

Fig.4　Synthetic Route of Related Substance C

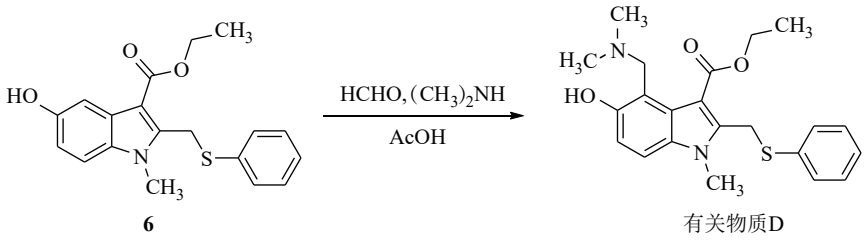


图 5 有关物质 D 合成路线

Fig.5 Synthetic Route of Related Substance D

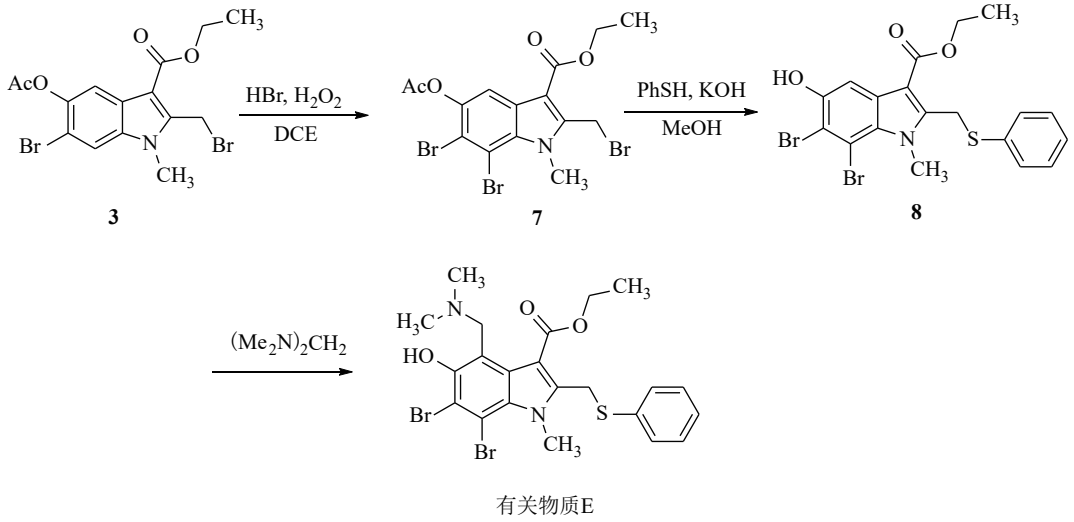


图 6 有关物质 E 合成路线

Fig.6 Synthetic Route of Related Substance E

关物质 B、有关物质 C、有关物质 D 和有关物质 E。

实验部分

6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯基亚磺酰基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 A）

将 **2**（参考文献 [3] 自制，0.50 g，1.05 mmol）溶于冰乙酸（4 mL）中，升至 50 ℃，缓慢加入过硼酸钠四水合物（0.18 g，1.16 mmol），50 ℃反应 2 h。TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1)] 跟踪反应至完毕，减压蒸除溶剂，所得剩余物加水（15 mL）稀释，用 20% 碳酸钠水溶液调至 pH 7，二氯甲烷（150 mL）萃取；分取有机相，用饱和氯化钠溶液（100 mL）洗涤，经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂，得橙红色油状物粗品。经硅胶柱色谱 [洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 80 ∶ 1)] 分离纯化，得淡黄色固体有关物质 A（0.33 g，63%），mp 178.5 ～ 179.5 ℃（mp 文献 [11]：178 ～ 180 ℃），纯度 92.39%［HPLC 归一化法：色谱柱 ZORBAXSB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 庚烷磺酸钠和甲醇（体积比 35 ∶ 65）；检测波长 255 nm；进样量 20 μL。保留时间在 4.3 min]。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.70（s, 1H）, 7.50 ～ 7.58（m, 5H）, 4.77 ～ 4.68（m, 2H）, 4.21（q, *J*=7.0 Hz, 2H）, 4.17 ～ 4.05（m, 2H）, 3.51（s, 3H）, 2.30（s, 6H）, 1.32（t, *J*=7.3 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 165.10, 151.17, 143.94, 136.28, 132.10, 131.94, 129.72, 124.39, 123.92, 113.82, 113.02, 108.42, 107.27, 60.48, 59.56, 53.92,

44.01, 31.02, 14.66；ESI-MS(*m/z*): 493.07[M+H]$^+$。

5- 乙酰氧基 -6- 溴 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（4）

将 **3**（参照文献[3]自制，5.00 g，11.60 mmol）溶于六甲基磷酰三胺（HMPA，20 mL），加入氰基硼氢化钠（3.00 g，46.40 mmol），升至 35 ℃反应 3 h。TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）]跟踪反应，加水（30 mL）淬灭反应，抽滤，滤饼用水（30 mL×3）洗涤、干燥后得灰白色固体粗品。用乙酸乙酯（20 mL）重结晶，得类白色固体 **4**（3.48 g，85%），mp 176.5 ～ 177.5 ℃。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.83(s, 1H), 7.49(s, 1H), 4.37(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.42(t, *J*=7.1 Hz, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 354.03[M+H]$^+$。

6- 溴 -5- 羟基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（5）

将氢氧化钾（0.95 g，16.92 mmol）溶于甲醇（24 mL）中，加入 **4**（2.00 g，5.64 mmol），室温下充分搅拌反应 5 h。TLC[展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1）]跟踪反应，用冰乙酸和水（体积比 1 ∶ 4）的混合溶液调至 pH 7，抽滤，滤饼用水（15 mL×3）洗涤、干燥后得浅黄色固体粗品。经硅胶柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷]分离纯化，得白色固体 **5**（1.50 g，85%），mp 213.5 ～ 214.0 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.69(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 4.26(q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.66(s, 3H), 1.35(t, *J*=7.0 Hz, 3H)；ESI-MS(*m/z*): 312.02[M+H]$^+$。

6- 溴 -4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1,2- 二甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 B）

将冰乙酸（4 mL）降至 10 ℃，冰浴下滴加 33% 二甲胺水溶液（0.26 g，1.89 mmol），滴毕搅拌 5 min，依次加入 37% 甲醛水溶液（0.10 g，2.01 mmol）和 **5**（0.50 g，1.60 mmol），充分搅拌后于 72 ℃反应 4.5 h。TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1）]跟踪反应，完毕后冷却至室温，加入水（100 mL），用 20% 氢氧化钠水溶液调至 pH 7，抽滤，滤饼用水（10 mL×3）洗涤、干燥后得棕黄色固体粗品。经硅胶柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 100 ∶ 1）]分离纯化，得白色固体有关物质 B（0.15 g，25%），mp 171.8 ～ 172.8 ℃，纯度 91.29%（HPLC 归一化法，色谱条件同化合物 **3**；保留时间 5.2 min）。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66(s, 1H), 4.27(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 3.64(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.27(s, 6H), 1.32(t, *J*=7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.04, 150.67, 144.80, 131.58, 124.42, 113.18, 113.01, 106.51, 104.42, 60.11, 59.74, 44.17, 30.48, 14.95, 12.57；ESI-MS(*m/z*): 369.07[M+H]$^+$。

6- 溴 -5- 羟基 -1- 甲基 -4-[（甲氨基）甲基]-2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 C）

将 **2**（参照文献[3]自制，0.30 g，0.63 mmol）悬浮于乙醇（7 mL）中，加入 25% 甲胺水溶液（0.40 g，3.15 mmol），加热至回流反应 3.5 h。TLC[展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1）]跟踪反应，完毕后冷却至室温，抽滤，滤饼用乙醇（5 mL×3）洗涤、干燥后得浅黄色固体有关物质 C（0.23 g，79%），mp 156.0 ～ 157.0 ℃，纯度 98.87%（HPLC 归一化法，色谱条件同化合物 **3**；保留时间 17.0 min）。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66(s, 1H), 7.24 ～ 7.37(m, 5H), 4.63(s, 2H), 4.18(s, 2H), 4.13(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.23(t, *J*=7.1 Hz, 3H)；^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6) δ: 165.50, 152.04, 141.92, 135.04, 131.54, 131.49, 129.66, 127.81, 124.15, 113.38, 113.21, 108.54, 105.72, 60.39, 52.00, 34.77, 30.71, 29.34, 14.59；ESI-MS(*m/z*): 463.06[M+H]$^+$。

4-[（二甲基氨基）甲基]-5- 羟基 -1- 甲基 -2-[（苯硫基）甲基]-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 D）

将冰乙酸（3 mL）降至 10 ℃，冰浴下滴加 33% 二甲胺水溶液（0.48 g，3.52 mmol），滴毕搅拌 5 min，依次加入 37% 甲醛水溶液（0.36 g，4.40 mmol）和 **6**（参考文献[9]自制，1.00 g，2.93 mmol），充分搅拌后于 76 ℃反应 1 h。TLC[展开剂：石油醚和乙

酸乙酯（体积比 2 ∶ 1）］跟踪反应，完毕后冷却至室温，加水（200 mL），用 20%氢氧化钠水溶液调至 pH 7，抽滤，滤饼用水（15 mL×3）洗涤，干燥后得米黄色粗品。用乙腈（4 mL）重结晶，得白色固体有关物质 D（0.24 g，20%），mp 118.0 ～ 119.0 ℃，纯度 94.57%（HPLC 归一化法，色谱条件同化合物 **3**；保留时间 12.0 min）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.35（s, 1H）, 7.26 ～ 7.36（m，6H）, 6.73（d, *J*=8.8 Hz, 1H）, 4.64（s, 2H）, 4.14（q, *J*=7.1 Hz, 2H）, 3.91（s, 2H）, 3.66（s, 3H）, 2.18（s, 6H）, 1.24（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 165.68, 153.89, 140.74, 135.35, 131.8, 131.20, 129.64, 127.63, 124.65, 113.84, 112.66, 110.38, 106.37, 60.24, 58.64, 44.58, 30.56, 29.25, 14.70；ESI-MS（*m*/*z*）: 399.16［M+H］$^+$。

5- 乙酰氧基 -6,7- 二溴 -2- 溴甲基 -1- 甲基 -1*H*- 吲哚 -3- 甲酸乙酯（7）

将 **3**（参照文献 [3] 自制，5.0 g，11.55 mmol）溶于 1,2- 二氯乙烷（25 mL）中，加入 33%氢溴酸乙酸溶液（12.26 g，50 mmol），加热至回流，滴加 30%过氧化氢水溶液（11.34 g，100 mmol），滴毕回流反应 4 h。TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 4 ∶ 1）］跟踪反应，完毕后冷却至室温，减压蒸除溶剂，加入乙酸乙酯（100 mL），抽滤，滤饼用乙酸乙酯（20mL×3）洗涤、干燥后得浅黄色固体粗品。经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和二氯甲烷（体积比 5 ∶ 1）］分离纯化，得白色固体 **7**（2.64 g，44 %），mp 223.0 ～ 223.5 ℃（文献 [8]：223 ～ 224 ℃）。^{1}H NMR（500 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.97（s, 1H）, 5.13（s, 2H）, 4.43（q, *J*=7.1 Hz, 2H）, 4.20（s, 3H）, 2.39（s, 3H）, 1.45（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 511.85［M+H］$^+$。

6,7- 二溴 -5- 羟基 -1- 甲基 -2-［（苯硫基）甲基］-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（8）

将氢氧化钾（0.39 g，5.86 mmol）溶于甲醇（15 mL），加入苯硫酚（0.26 g，2.34 mmol），室温搅拌 30 min 后，缓慢加入 **7**（1.0 g，1.95 mmol），室温反应 2 h。TLC［展开剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）］跟踪反应，完毕后抽滤，滤液用冰乙酸和水（体积比 1 ∶ 4）的混合溶液调至 pH 7，搅拌 20 min 后再抽滤，滤饼依次用水（15 mL×3）和甲醇（10 mL×3）洗涤、干燥后得白色固体 **8**（0.96 g，99 %），mp 224.5 ～ 225.5 ℃（文献 [10]：225 ～ 226 ℃）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.25（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.25 ～ 7.35（m, 5H）, 4.82（s, 2H）, 4.18（q, *J*=7.1 Hz, 2H）, 4.00（s, 3H）, 1.28（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 499.93［M+H］$^+$。

6,7- 二溴 -4-［（二甲基氨基）甲基］-5- 羟基 -1- 甲基 -2-［（苯硫基）甲基］-1*H*- 吲哚 -3- 羧酸乙酯（有关物质 E）

将 **8**（0.10 g，0.20 mmol）和 *N,N,N′,N′*- 四甲基甲烷二胺（0.143 g，1.40 mmol）加至二噁烷（4 mL）中，油浴 105 ℃反应 3 h。TLC［展开剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 20 ∶ 1）］跟踪反应，完毕后反应液经硅胶柱色谱［洗脱剂：二氯甲烷和甲醇（体积比 100 ∶ 1）］分离纯化，得浅黄色固体有关物质 E（0.024 g，22%），mp 131.0 ～ 132.0 ℃（文献 [10]：131 ～ 132 ℃），纯度 96.41%（HPLC 归一化法，色谱条件同化合物 **3**；保留时间 44.3 min）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.26 ～ 7.34（m, 5H）, 4.61（s, 2H）, 4.14（q, *J*=7.1 Hz, 2H）, 4.01（s, 3H）, 3.83（s, 2H）, 2.25（s, 6H）, 1.22（t, *J*=7.1 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO-d_6）δ: 165.22, 151.92, 143.24, 134.49, 131.61, 129.57, 129.27, 127.84, 125.94, 113.77, 111.60, 106.98, 106.38, 60.74, 59.64, 43.91, 34.79, 29.19, 14.44；ESI-MS（*m*/*z*）: 556.98［M+H］$^+$。

参考文献：

[1] 白镓伟, 马承泰, 魏 捷, 等. 阿比多尔抗病毒研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, **22**(4): 508-512.

[2] 刘敏仪. 磷酸奥司他韦与盐酸阿比多尔片治疗小儿乙型流行性感冒的疗效研究[J]. 中国处方药, 2022, **18**(2): 100-103.

[3] 王 钝, 吴秀静, 宫 平. 盐酸阿比朵尔的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2004, **35**(8): 457-458.

[4] 王金玉, 刘宝枚, 郑 昆, 等. 盐酸阿比朵尔的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **4**(1): 30-32.

[5] 王鸿岩, 张卫军, 郭　春. 盐酸阿比朵尔合成工艺优化研究[J]. 中国药物化学杂志, 2018, **28**(4): 310-313.

[6] 王金戌, 王金龙, 梁　敏, 等. 阿比朵尔有关物质的LC-MS/MS研究[J]. 中国医药工业杂志, 2008, **39**(6): 438-442.

[7] HUTCHINS R O, KANDASAMY D, MARYANOFF D, *et al*. Selective reductive displacement of alkyl halides and sulfonate esters with cyanoborohydride reagents in hexamethylphosphoramides [J]. *J Org Chem*, 1977, **42**(1): 82-91.

[8] CHAI H F, LIANG X X, LI L, *et al*. Identification of novel 5-hydroxy-1*H*-indole-3-carboxylates with anti-HBV activities based on 3D QSAR studies [J]. *J Mol Model*, 2011, **17**(8): 1831-1840.

[9] 宋艳玲, 赵燕芳, 宫　平. *N*-取代-羟基-1*H* 吲哚-3-羧酸酯类衍生物的合成[J]. 中国新药杂志, 2004, **13**(4): 335-337.

[10] TETERE Z, KUMPIŅŠ V, BELYAKOV S, *et al*. Synthesis and X-ray analysis of 7-bromoarbidol, an impurity standard of Arbidol [J]. *J Heterocycl Chem*, 2011, **48**(3): 724-728.

[11] CHAI H F, ZHAO Y F, ZHAO C S, *et al*. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of some ethyl 6-bromo-5-hydroxy-1*H*-indole-3-carboxylates [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, **14**(4): 911-917.

