瑞卢戈利有关物质的合成

王海波，冯　中，郑家芳，寻明金，张贵民*

（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276006）

摘要：为了控制瑞卢戈利（**1**）原料药的质量，合成了 4 个工艺杂质，分别是 6-(4- 氨基苯基)-1-(2,6- 二氟苄基)-5-[(二甲胺基) 甲基]-3-(6- 氧代 -1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3- 基) 噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮（有关物质 A）、1-[4-[1-(2,6- 二氟苄基)-5-[(二甲胺基) 甲基]-2,4- 二氧代 -3-(6- 氧代 -1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3- 基)-1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基]- 苯基]-3- 甲氧基脲（有关物质 B）、1,3- 双 [4-[1-(2,6- 二氟苄基)-5-[(二甲胺基) 甲基]-3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基] 脲（有关物质 C）和 1,5- 双 [4-[1-(2,6- 二氟苄基)-5-[(二甲胺基) 甲基]-3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-3- 甲氧基缩二脲（有关物质 D），其中有关物质 A 和有关物质 B 为首次报道。文章为 **1** 的质量研究提供了对照品，同时为 **1** 的合成工艺进一步优化提供了参考。

关键词：瑞卢戈利；促性腺激素释放激素（GnRH）受体拮抗药；前列腺癌；抗肿瘤药；有关物质；合成

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255-0463-06

引用：王海波，冯　中，郑家芳，等．瑞卢戈利有关物质的合成 [J]．中国医药工业杂志，2025, 56(4): 463-468．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.006

Synthesis of Related Substances of Relugolix

WANG Haibo, FENG Zhong, ZHENG Jiafang, XUN Mingjin, ZHANG Guimin*

(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006*)

ABSTRACT: To control the quality of relugolix (**1**), four process impurities were synthesized, namely 6-(4-aminophenyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (related substance A), 1-[4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)-methyl]-2,4-dioxo-3-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]-phenyl]-3-methoxyurea (related substance B), 1,3-*bis*[4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]urea (related substance C) and 1,5-*bis*[4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]-3-methoxy biuret (related substance D). The related substances A and B were reported at the first time. This article aimed to provide the reference substances for the quality research of **1**, and also to offer the insights for further optimization of the synthetic process of **1**.

Key Words: relugolix; gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist; prostate carcinoma; antineoplastics; related substance; synthesis

瑞卢戈利（relugolix，**1**，化学结构如图 1 所示），化学名为 1-[4-[1-(2,6- 二氟苄基)-5-[(二甲胺基)-甲基]-3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基)-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-3- 甲氧基脲，是由日本武田公司研发的口服促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）受体拮抗药，用于改善女性子宫肌瘤引起的月经过多、下腹痛、贫血、腰痛等症状 [1—2]。**1** 于 2019 年在日本获批上市，商品名为 Relumina®（片剂，规格 40 mg）。**1** 后续由

收稿日期：2024-11-11

作者简介：王海波（1987—），男，高级工程师，从事化学药物合成的研究。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化研究。

E-mail：lunanzhangguimin@163.com

授权合作公司 Myovant Sciences 开发，于 2020 年 12 月经 FDA 批准上市，商品名为 Orgovyx®（片剂，规格 120 mg），用于治疗成人晚期前列腺癌 [2]，是首个也是唯一治疗晚期前列腺癌的口服 GnRH 受体拮抗药。

1 的合成方法较多 [3—8]，最经典的是日本武田公司报道的合成路线，如图 1 所示 [4]。以 2-[*N*-(2,6-二氟苄基）乙氧基羰基氨基]-4- 甲基 -5-(4- 硝基苯基）噻吩 -3- 甲酸乙酯（**2**）为起始原料，经 *N*- 溴代丁二酰亚胺（*N*-bromosuccinimide，NBS）溴代、取代、水解、缩合、环化、氢化以及成脲反应后，得目标产物 **1**。总收率 53.91%（以 **2** 计），纯度 99.75%。

研究表明，由 1-(2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-6-(4- 硝基苯基）噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮盐酸盐（**7**）制备 6-(4- 氨基苯基）-1-(2,6- 二氟苄基）-5- 二甲胺基甲基 -3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮（**8**）时，会产生难以清除的 6-(4- 氨基苯基）-1-(2,6- 二氟苄基）-5-[（二甲胺基）甲基]-3-(6- 氧代 -1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3- 基）噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -2,4(1*H*,3*H*)- 二酮（有关物质 A，图 2），相对分子质量为 538.1，HPLC 纯度达 1.2%。此杂质由 **7** 在酸性条件下经 2 个位点氢化还原反应而产生，并且在后续反应中，会经成脲反应生成结构相似、更难去除的 1-[4-[1-(2,6- 二氟苄基）-5-[（二甲胺基）-甲基]-2,4- 二氧代 -3-(6- 氧代 -1,4,5,6- 四氢哒嗪 -3-基）-1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基]-3-甲氧基脲（有关物质 B，图 2）。此外，在制备 **1** 的步骤，当反应温度过高时，两分子 **8** 与 *N*,*N*′- 羰基二咪唑（*N*,*N*′-carbonyl diimidazole，CDI）经缩合反应，可产生 1,3- 双 [4-[1-(2,6- 二氟苄基）-5-[（二甲胺基）甲基]-3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻吩并 [2,3-*d*] 嘧啶 -6- 基] 苯基] 脲（有关物质 C，图 2），以及由 **1** 经缩脲反应，产生 1,5-双 [4-[1-(2,6- 二氟苄基）-5-[（二甲胺基）甲基]-3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基）-2,4- 二氧代 -1,2,3,4- 四氢噻

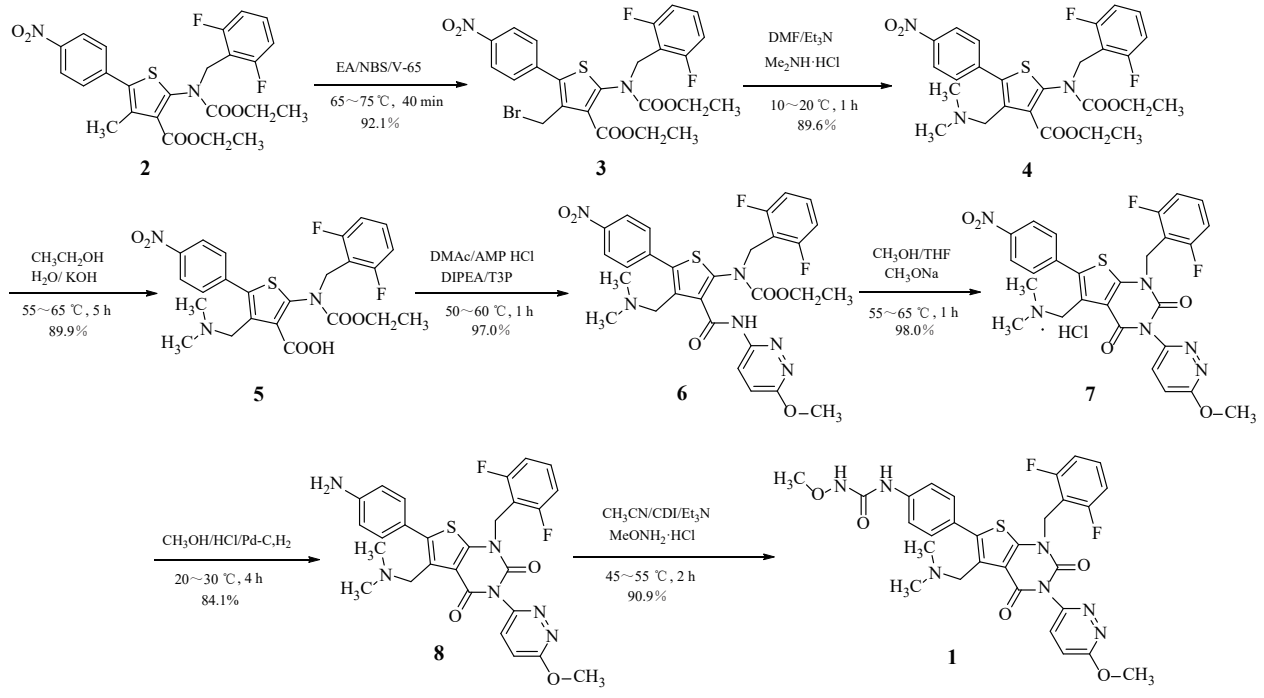


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　The Synthetic Route of **1** in the Literature

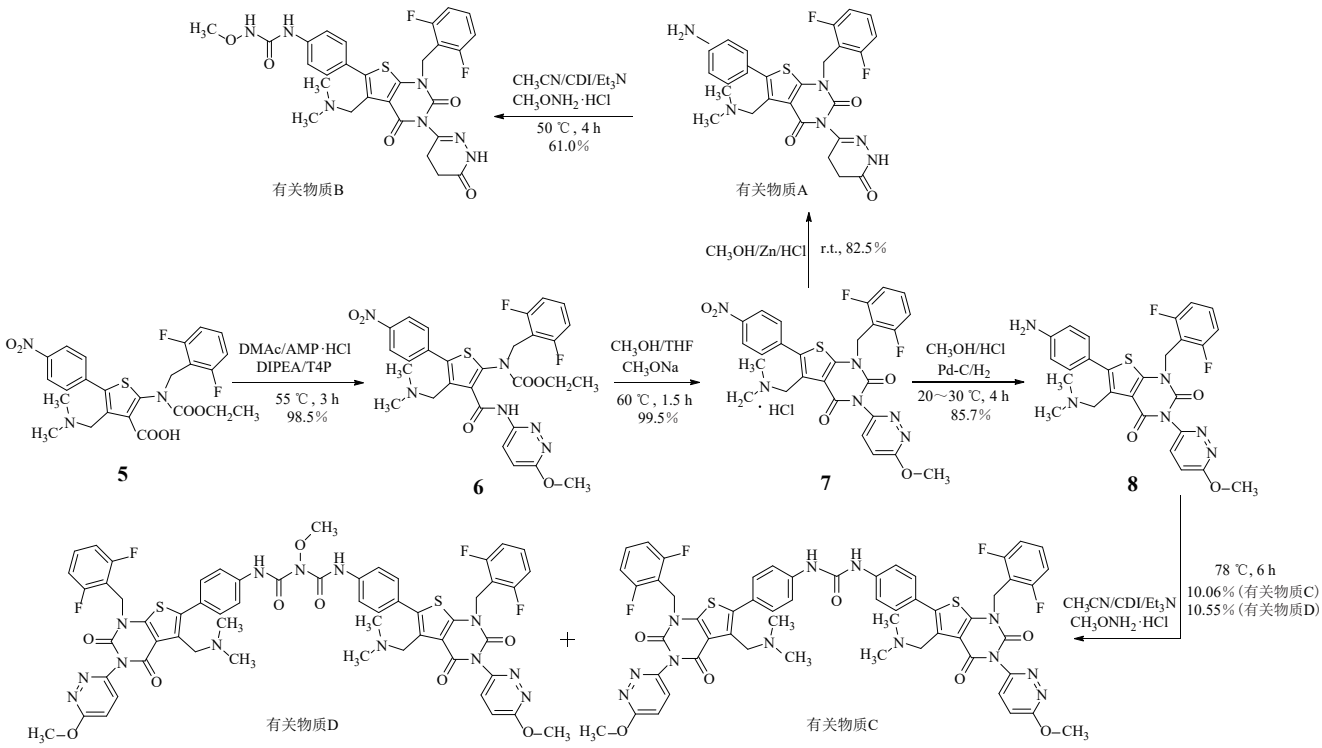


图 2 有关物质 A、B、C 和 D 的合成路线

Fig.2 Synthetic Routes of Related Substances A, B, C and D

吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-3-甲氧基缩二脲（有关物质 D，图 2）。有关物质 A 和 B 的化学结构未见报道，有关物质 C 和 D 的合成已有相关报道[9—10]。

结合 **1** 的合成工艺，对上述 4 个有关物质进行合成，所得目标产物均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 ESI-MS 结构确证。

制备有关物质 A 和 B 的具体合成路线如图 2 所示。以商业化可得的 2-[*N*-(2,6-二氟苄基）乙氧基羰基氨基]-4-二甲胺基甲基-5-(4-硝基苯基）噻吩-3-甲酸（**5**）为起始原料，**5** 与 3-氨基-6-甲氧基哒嗪盐酸盐（3-amino-6-methoxypyridazine hydrochloride，AMP·HCl）经缩合反应，得 *N*-(2,6-二氟苄基)-*N*-[4-二甲胺基甲基-3-(6-甲氧基哒嗪-3-基氨基甲酰基)-5-(4-硝基苯基）噻吩-2-基]氨基甲酸乙酯（**6**），**6** 在甲醇钠催化下经环化反应，得 **7**[4]，**7** 在锌粉 / 盐酸体系下，经“一锅法”反应，得有关物质 A。总收率 80.86%（以 **5** 计），纯度 99.12%。有关物质 A 与甲氧基胺盐酸盐和 CDI 经成脲反应，得有关物质 B[4]。收率 61.0%（以有关物质 A 计），纯度 96.41%。

文献[9]报道了如图 3 所示的有关物质 C 的制备方法，该方法以 5-(4-氨基苯基)-2-[(2,6-二氟苄基)-(乙氧羰基）氨基]-4-[(二甲胺基）甲基]噻吩-3-羧酸乙酯（**9**）为起始物料，经成脲、水解、缩合、环化反应后，得有关物质 C，总收率 63.03%（以 **9** 计），纯度 97.5%。而有关物质 D，文献[10]报道了如图 4 所示的制备方法，直接使用 **1** 经两分子缩合反应，得有关物质 D，收率 6.2%（以 **1** 计），纯度 95.8%。

在本研究中，使用如图 2 所示的制备方法。**7** 经钯炭 / 氢气还原反应，得化合物 **8**[4]，**8** 与甲氧基胺盐酸盐和 CDI 经一步成脲反应，同时得到有关物质 C 和 D。有关物质 C 总收率 8.62%（以 **7** 计），纯度 97.98%。有关物质 D 总收率 9.04%（以 **7** 计），纯度 95.37%。

将制备的有关物质 A、B、C 和 D 作为杂质对

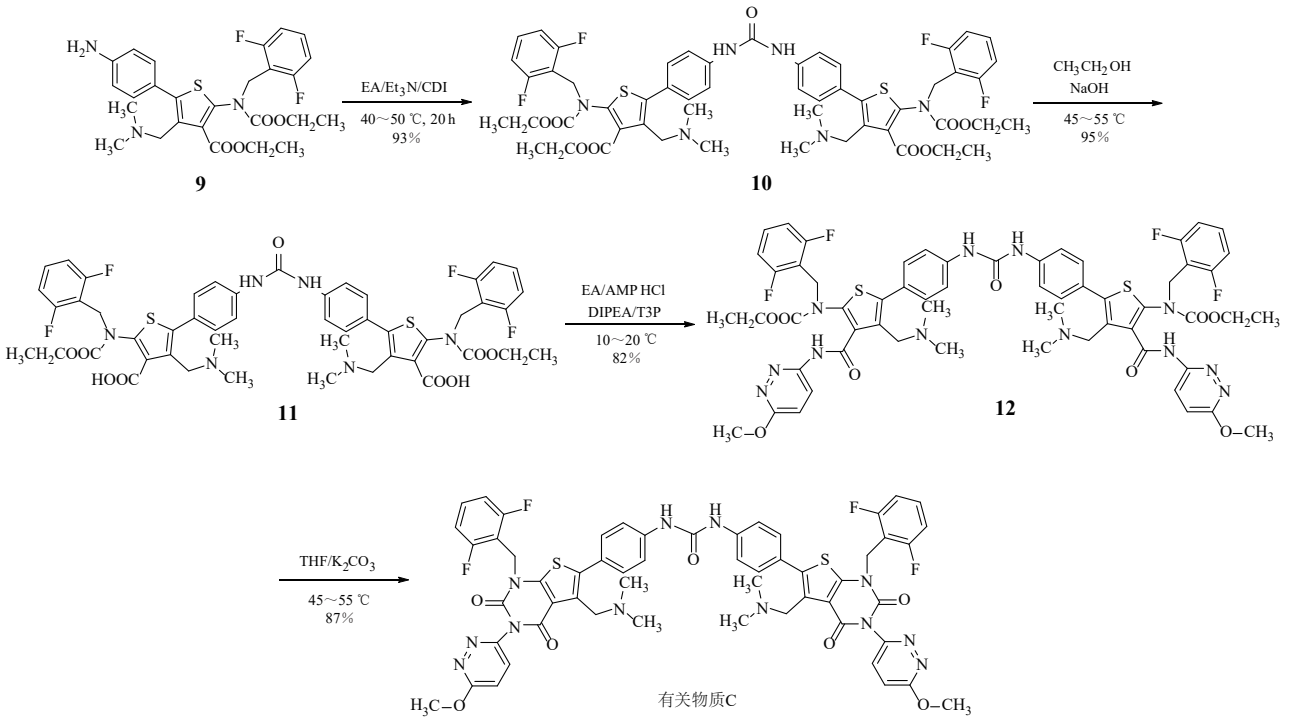


图 3　有关物质 C 的文献合成路线

Fig.3　The Synthetic Route of Related Substance C in the Literature

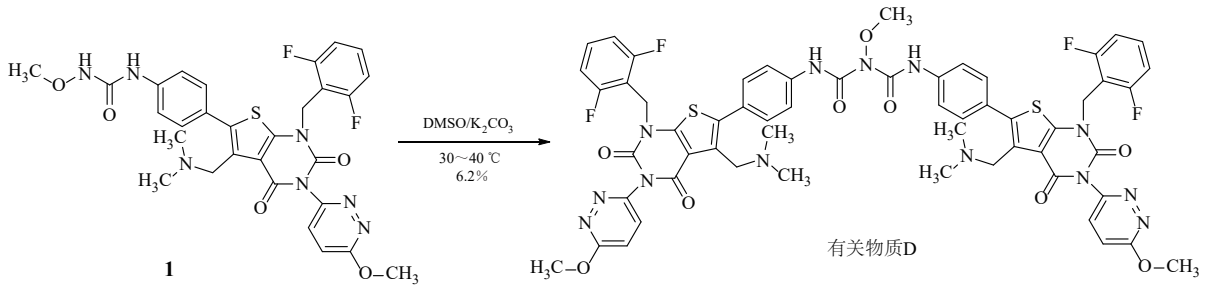


图 4　有关物质 D 的文献合成路线

Fig.4　The Synthetic Route of Related Substance D in the Literature

照品对自制的 **1** 进行 HPLC 研究，只检测到有关物质 B、C 和 D，未检测到有关物质 A。色谱条件为：色谱柱 Phenemenex Luna C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液和乙腈（体积比 75 ∶ 25）；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。**1** 的出峰时间为 16.6 min，有关物质 B、C 和 D 的出峰时间分别在 15.2、26.5 和 29.4 min。

实验部分

***N*-(2,6- 二氟苄基)-*N*-[4- 二甲胺基甲基 -3-(6- 甲氧基哒嗪 -3- 基氨基甲酰基)-5-(4- 硝基苯基) 嘧啶 -2- 基] 氨基甲酸乙酯 (6)**

将 **5**(20 g，38.53 mmol，四川伊诺达博医药科

技有限公司）、AMP·HCl（7.48 g，46.23 mmol，四川伊诺达博医药科技有限公司）、二异丙基乙基胺（12.41 g，96.34 mmol，2.5 eq）和 *N*,*N*′-二甲基乙酰胺（90 mL）加至500 mL反应瓶中，搅拌下升至55 ℃，缓慢滴加50%正丁基磷酸酐乙酸乙酯溶液（33.2 g，46.23 mmol），滴毕，于55 ℃保温反应3 h后，降至20～30 ℃，缓慢加入纯化水（150 mL），用8 mol/L氢氧化钠水溶液调至pH 8左右，保温搅拌1 h。抽滤，滤饼用甲醇（80 mL）淋洗，于40 ℃减压干燥，得黄色固体 **6**（23.76 g，98.5%）。mp 201.3～203.2 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO）δ: 13.84（s, 1H），8.36（d, *J*=9.48 Hz, 1H），8.33（d, *J*=8.7 Hz, 2H），7.64（d, *J*=8.76 Hz, 2H），7.30～7.34（m, 1H），7.28（d, *J*=9.48 Hz, 1H），6.97～7.00（m, 2H），4.92（s, 2H），4.08（s, 2H），4.00（s, 3H），3.57（s, 2H），2.09（s, 6H），1.23（s, 1H），1.07（s, 2H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 627.19［M+H］$^+$。

1-（2,6-二氟苄基）-5-二甲胺基甲基-3-（6-甲氧基哒嗪-3-基）-6-（4-硝基苯基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶-2,4（1*H*,3*H*）-二酮盐酸盐（7）

将甲醇（562.5 mL）、THF（38.25 mL）、**6**（22.5 g，35.91 mmol）和甲醇钠（0.45 g，8.33 mmol）加入2 L反应瓶中，搅拌下升温至60 ℃，保温搅拌1.5 h后，降至室温，缓慢加入12 mol/L浓盐酸（8.61 g，86.19 mmol），搅拌30 min后加入异丙醇（225 mL），降至5 ℃，再保温搅拌1 h。抽滤，滤饼用甲醇和异丙醇（体积比1∶1）的混合溶液（67.5 mL）淋洗，于50 ℃减压干燥，得黄色固体 **7**（22.05 g，99.5%）。mp 190.8～192.5 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO）δ: 9.54（s, 1H），8.39（d, *J*= 8.7 Hz, 2H），7.90（d, *J*=9.12 Hz, 1H），7.87（d, *J*=8.64 Hz, 2H），7.48～7.52（m, 2H），7.18（t, *J*=8.22, 2H），5.49（s, 1H），5.25（s, 1H），4.49（s, 1H），4.46（s, 1H），4.10（s, 3H），2.58（s, 6H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 581.14［M+H］$^+$。

6-（4-氨基苯基）-1-（2,6-二氟苄基）-5-二甲胺基甲基-3-（6-甲氧基哒嗪-3-基）噻吩并［2,3-*d*］嘧啶-2,4（1*H*,3*H*）-二酮（8）

将甲醇（160 mL）、**7**（20 g，32.42 mmol）、12 mol/L浓盐酸（2.7 g，25.92 mmol）和10%钯炭（2.0 g，干基含金属钯10%，湿基含水50%）加至1 L中压氢化釜中，控制氢气压力为0.2～0.3 MPa，控温于20～30 ℃反应4 h。将反应液转移至500 mL反应烧瓶中，室温下用三乙胺调至pH 6左右，加入活性炭（1 g），搅拌30 min，抽滤，滤液升至40 ℃，用三乙胺调至pH 8左右，保温搅拌30 min，再降至5 ℃，继续保温搅拌1 h。抽滤，滤饼用甲醇（40 mL）淋洗，于40 ℃减压干燥，得白色固体 **8**（15.3 g，85.7%）。mp 213.5～215.6 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO）δ: 7.74（d, *J*=9.18 Hz, 1H），7.44～7.49（m, 2H），7.26（d, *J*=8.4 Hz, 2H），7.12～7.16（m, 2H），6.62（d, *J*=8.46 Hz, 2H），5.44（s, 2H），5.37（s, 1H），5.19（s, 1H），4.09（s, 3H），3.61（s, 1H），3.47（s, 1H），2.04（s, 6H）；ESI-MS（*m*/*z*）: 551.15［M+H］$^+$。

6-（4-氨基苯基）-1-（2,6-二氟苄基）-5-［（二甲胺基）甲基］-3-（6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基）-噻吩并［2,3-*d*］嘧啶-2,4（1*H*,3*H*）-二酮（有关物质A）

将 **7**（5 g，8.10 mmol）、锌粉（5 g，76.47 mmol）和甲醇（50 mL）加至100 mL反应瓶中，搅拌，降至－15 ℃，慢慢滴加6 mol/L盐酸（20 mL，120 mmol），滴毕，缓慢升至室温，搅拌反应3 h。抽滤，滤液用三乙胺调至pH 7左右，搅拌1 h，抽滤，滤饼用甲醇（20 mL）淋洗，于40 ℃减压干燥，得淡黄色固体，即有关物质A（3.6 g，82.5%）。mp 180.6～182.2 ℃。纯度99.12%［HPLC归一化法：色谱柱YMC-Pack ODS-A柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相0.05 mol/L磷酸二氢钾溶液和乙腈（体积比65∶35）；检测波长254 nm；柱温25 ℃；进样量10 μL。保留时间为4.2 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.92（s, 1H），7.43～7.48（m, 1H），7.22（d, *J*=8.2 Hz, 2H），7.13（t, *J*=8.2 Hz, 2H），6.60（d, *J*=8.3 Hz, 2H），5.43（s, 2H），5.36（s, 1H），5.15（s, 1H），3.66（s, 1H），3.45（s, 1H），2.72（t, *J*=8.3 Hz, 2H），2.51（q, *J*=8.2 Hz, 2H），2.06（s, 6H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 166.67, 161.77, 160.16, 157.21, 151.64, 149.29, 148.74, 143.42, 134.40, 131.08, 130.48, 130.05, 118.21, 114.35, 113.77, 112.01, 111.88, 110.42, 55.74,

44.45, 40.46；ESI-MS(*m/z*): 539.16[M+H]$^+$。

1-[4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-[(二甲胺基)甲基]-2,4-二氧代-3-(6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-3-甲氧基脲（有关物质 B）

将 CDI(1.53 g，9.4 mmol，萨恩化学技术有限公司)、三乙胺 (1.13 g，11.2 mmol)、甲氧基胺盐酸盐 (0.9 g，10.8 mmol，萨恩化学技术有限公司) 和乙腈 (45 mL) 加至 200 mL 反应瓶中，室温搅拌 30 min 后，加有关物质 A(3 g)，于 50 ℃反应 4 h，缓慢滴加纯化水 (60 mL)，滴毕，降至室温搅拌 1 h。抽滤，滤饼用乙腈 (10 mL) 淋洗，于 50 ℃减压干燥得白色固体，即有关物质 B(1.06 g，61.0%)。mp 203.8 ～ 205.8 ℃。纯度 96.41%［HPLC 归一化法：色谱柱 Phenemenex Luna C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 0.02 mol/L 磷酸二氢钾溶液和乙腈 (体积比 75 ∶ 25)；检测波长 230 nm；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。保留时间为 11.0 min］。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98(s, 1H), 9.66(s, 1H), 9.11(s, 1H), 7.33(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.46 ～ 7.53(m, 3H), 7.15(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.39(s, 2H), 5.19(s, 2H), 3.66(s, 3H), 2.76(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.52 ～ 2.58(m, 2H), 2.10(s, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.76, 162.27, 159.71, 157.28, 156.91, 152.55, 148.75, 143.42, 139.65, 132.76, 131.70, 131.16, 129.91, 125.45, 119.55, 114.44, 112.06, 110.57, 63.99, 52.74, 39.94, 26.13, 24.29；ESI-MS(*m/z*): 612.18[M+H]$^+$。

1,3-双[4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-[(二甲胺基)-甲基]-3-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]脲（有关物质 C）**和 1,5-双[4-[1-(2,6-二氟苄基)-5-[(二甲胺基)甲基]-3-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]苯基]-3-甲氧基缩二脲**（有关物质 D）

将 CDI(5.0 g，30.7 mmol)、三乙胺 (3.68 g，36.5 mmol)、甲氧基胺盐酸盐 (1.45 g，17.4 mmol) 和乙腈 (75 m) 加至 100 mL 反应瓶中，室温搅拌 30 min 后，加 **8**(10.0 g，18.2 mmol)，于 78 ℃反应 6 h。反应液减压浓缩，剩余物经硅胶柱色谱［有关物质 D：洗脱剂 甲醇和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 3)；有关物质 C：洗脱剂 甲醇和乙酸乙酯 (体积比 1 ∶ 2)］分离，纯化得淡黄色固体有关物质 D(1.15 g，10.55%) 和黄色固体有关物质 C(1.03 g，10.06%)。

有关物质 C，mp 230.7 ～ 232.5 ℃。纯度 97.98% (HPLC 归一化法，条件同有关物质 B。保留时间 25.1 min)。^{1}H NMR(400 MHz, MeOD) δ: 8.02(s, 2H), 7.69(s, 4H), 7.62(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.42(s, 6H), 7.04(t, *J*=8.0 Hz, 4H), 5.63(s, 6H), 4.51(s, 4H), 4.42(s, 4H), 2.74(s, 12H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 165.42, 162.77, 158.31, 153.11, 150.54, 149.85, 140.53, 133.15, 132.19, 131.60, 130.73, 125.44, 120.08, 118.80, 115.07, 112.52, 112.29, 55.43, 44.94；ESI-MS(*m/z*): 564.28[M+2H]$^{2+}$/2。

有关物质 D，mp 189.3 ～ 191.7 ℃。纯度 95.37% (HPLC 归一化法，条件同有关物质 B。保留时间 27.8 min)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.78(d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.72(d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.54(s, 4H), 7.37 ～ 7.43(m, 4H), 7.04 ～ 7.09(m, 4H), 5.29(s, 6H), 4.07(s, 6H), 3.99(s, 4H), 3.91(s, 3H), 2.27(s, 12H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 172.1, 165.66, 168.82, 160.34, 158.76, 157.18, 153.26, 152.59, 150.29, 149.91, 140.92, 131.70, 130.80, 124.87, 119.69, 114.92, 112.33, 110.72, 64.36, 55.38, 53.08, 46.30；ESI-MS(*m/z*): 1 200.29[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] AL-HENDY A, LUKES A S, POINDEXTER A N, *et al*. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy [J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(7): 630-642.

[2] 杨　茵, 许佑君. 瑞卢戈利 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, **31**(12): 1025.

[3] 李　敏, 洪碧波, 陈寅波, 等. 瑞卢戈利的合成工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 962-968.

[4] FUKUOKA K, MIWA K, SASAKI T, *et al*. Production method of thienopyrimidine derivative: US, 9758528 [P]. 2017-09-12.

（下转第 479 页）

acute kidney injury *in vivo* [J]. *RSC Pharm*, 2024, **1**(1): 68-79.

[7] RAZA A, MUSHTAQ N, JABBAR A, *et al*. Antimicrobial peptides: a promising solution to combat colistin and carbapenem resistance [J]. *Gene Reports*, 2024, **36**: 101935.

[8] JOO L, JEONG H Y, BAE D H, *et al*. Prostaglandin F2α analogue, bimatoprost ameliorates colistin-induced nephrotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, **168**: 115446.

[9] AZAD M A K, SIVANESAN S, WANG J P, *et al*. Methionine ameliorates polymyxin-induced nephrotoxicity by attenuating cellular oxidative stress [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, **62**(1): e01254-17.

[10] BALLı F N, EKINCI P B, KURTARAN M, *et al*. Battle of polymyxin induced nephrotoxicity: polymyxin B versus colistin [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, **63**(2): 107035.

[11] VELKOV T, THOMPSON P E, NATION R L, *et al*. Structure—activity relationships of polymyxin antibiotics [J]. *J Med Chem*, 2010, **53**(5): 1898-1916.

[12] GAI Z B, SAMODELOV S L, KULLAK-UBLICK G A, *et al*. Molecular mechanisms of colistin-induced nephrotoxicity [J]. *Molecules*, 2019, **24**(3): 653.

[13] 郭 晨, 冯 军, 蔡正艳, 等. Setmelanotide 的制备工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(8): 1133-1140.

[14] 张 友, 唐汉卿, 赵文杰, 等. 多黏菌素类似物的设计合成及体外抗菌活性 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(10): 1378.

[15] LI Y N, DONG Y Z, LU J G, *et al*. Design, synthesis and antibacterial activity of novel colistin derivatives with thioether bond-mediated cyclic scaffold [J]. *J Antibiot*, 2023, **76**(5): 260-269.

[16] SARZANINI C. Recent developments in ion chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2002, **956**(1): 3-13.

[17] 黎七雄, 汪 晖, 肖清秋, 等. 半数致死量 (LD_{50}) Bliss 法的评价及计算 [J]. 数理医药学杂志, 1995, **8**(4): 3.

(上接第 468 页)

[5] MIWA K, HITAKA T, IMADA T, *et al*. Discovery of 1-[4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]phenyl]-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2011, **54**(14): 4998-5012.

[6] SASAKI S, CHO N, NARA Y, *et al*. Discovery of a thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione bearing a *p*-mehoxy-ureidophenyl moiety at the 6-position: a highly potent and orally bioavailable non-peptide antagonist for the human luteinizing hormone-releasing hormone receptor [J]. *J Med Chem*, 2003, **46**(1): 113-124.

[7] 刘地发, 郭正友, 郭烈平, 等. 一种瑞卢戈利的中间体化合物及其制备方法和用途: 中国, 111333633A [P]. 2020-06-26.

[8] 万 华, 斯 涛, 周 平, 等. 一种瑞卢戈利的合成方法: 中国, 110194776A [P]. 2019-09-03.

[9] 周步高, 马 雷, 戴敏捷, 一种瑞卢戈利杂质的生产方法: 中国, 117186120A [P]. 2023-12-08

[10] 郭万成, 张富昌, 段永立, 等. 高纯度的噻吩并嘧啶化合物及其制备方法: 中国, 114907370A [P]. 2022-08-16.