研究论文

罗沙司他合成工艺的改进

廖治炜[1,2,3]，卜永海[4]，何康永[4]，张林洁[1,2,3]，倪　峰[1,2,3,5*]

（1. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，化学制药新技术中心，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203；4. 江苏威奇达药业有限公司，江苏南通 226133；5. 中国医药工业研究总院有限公司，上海 201203）

摘要：该研究开发了罗沙司他（**1**）的新合成工艺，以 5- 苯氧基异苯并呋喃 -1(3*H*)- 酮（**2**）为起始原料，经氯化亚砜开环，乙醇钠构建异喹啉环，得 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**4**），**4** 经 *N*- 溴代琥珀酰亚胺溴代，得 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**5**），**5** 与甲基硼酸在乙酸钯和三苯基膦的催化下经 Suzuki 偶联，得 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**6**），最后 **6** 在 1,8- 二氮杂双环［5.4.0］十一碳 -7- 烯（DBU）活化下与甘氨酸发生酰胺缩合得 **1** 粗品，精制后得目标产物 **1**。总收率约 47.4%（以 **2** 计），纯度 99.8%。该路线条件温和，产品质量可控，适合工业化生产。

关键词：罗沙司他；贫血；抗贫血药；低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂；合成；工艺优化

中图分类号：TQ460.6；R973^{+}.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)08-0992-06

引用：廖治炜，卜永海，何康永，等. 罗沙司他合成工艺的改进［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：992-997. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.003

Improved Synthetic Process of Roxadustat

LIAO Zhiwei[1,2,3], BU Yonghai[4], HE Kangyong[4], ZHANG Linjie[1,2,3], NI Feng[1,2,3,5*]

(*1. Novel Technology Center of Pharmaceutical Chemistry, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203; 4. Jiangsu Weiqida Pharmaceutical Co., Ltd., Nantong 226133; 5. China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study developed a new synthetic process of roxadustat (**1**). Starting from 5-phenoxyisobenzofuran-1(3*H*)-one (**2**), the process involved ring-opening with thionyl chloride followed by isoquinoline ring construction using sodium ethoxide to yield ethyl 4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate (**4**). Compound **4** was then brominated with *N*-bromosuccinimide to afford ethyl 1-bromo-4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate (**5**). Next, compound **5** underwent Suzuki coupling with methylboronic acid under the catalysis of palladium acetate and triphenylphosphine to produce ethyl 4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate (**6**). Finally, compound **6** was condensed with glycine under activation by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) followed by purification to afford the final product **1**. The total yield was about 47.4% (based on **2**) with the purity of 99.8%. This route features mild reaction conditions and controllable product quality, making it suitable for industrial production.

Key Words: roxadustat; anemia; antianemia drug; hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor; synthesis; process improvement

罗沙司他（roxadustat，**1**），化学名 *N*-［(4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基 -3- 异喹啉基）羰基］甘氨酸，由美国 FibroGen 公司研发，是首个低氧诱导因子

收稿日期：2025-04-22

作者简介：廖治炜，硕士，专业方向：药物化学。

通信作者：倪　峰，博士，研究员，从事药物合成工艺的研究。

脯氨酰羟化酶抑制剂（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor，HIF-PHI）。其口服胶囊制剂，商品名为爱瑞卓®，2018 年在中国获批上市，用于治疗正在接受透析治疗的患者因慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）引起的贫血。**1** 的作用机制是通过抑制 HIF 的泛素化降解，维持 HIF 稳定，进而促进促红细胞生成素及其受体（erythropoietin/erythropoietin receptor，EPO/EPOR）的表达，以调节红细胞生成[1]。

目前，**1** 的合成方法已有文献[2—5]和专利[6—16]报道，一般在构建异喹啉环后进行 C-1 位的甲基化、C-4 位的羟基化，再与甘氨酸形成侧链合成 **1**。C-1 位的甲基化主要有以下 3 种方式。①正丁基锂（*n*-BuLi）与卤素交换形成有机锂试剂，与碘甲烷（MeI）经亲核取代反应完成甲基化[17]。②卤代烃在钯催化剂作用下与三甲基硼烷或甲基硼酸经 Suzuki 反应完成甲基化[2]。③格氏试剂与卤素经格氏反应完成甲基化[9]。上述方法存在总收率、原子经济性、反应质量效率低，反应条件苛刻等问题。

路线一[17]：2013 年，原研公司公布了一条以 5- 苯氧基异苯并呋喃 -1(3*H*)- 酮（**2**）为起始原料的路线（图 1）。

以 **2** 为起始原料，在硼酸三甲酯和氯化亚砜作用下开环，经甲醇酯化、甲醇钠关环，得 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**11**），**11** 经二（二甲基氨基）甲烷取代，得 1-[（二甲基氨基）甲基]-4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**12**），**12** 经乙酸酐取代、吗啉纯化，得 1-[（乙酰氧基）甲基]-4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**13**），**13** 经钯炭还原得 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**14**），最后 **14** 经甘氨酸酰胺化、乙酸酸化得目标产物 **1**[17]。总收率 36.4%（以 **2** 计），纯度 99.8%。

该路线用 Claisen 酯缩合反应构建异喹啉环母核，但存在以下缺点。①在合成 **13** 的过程中，存在异喹啉环 C-4 位羟基发生乙酰化副反应的情况，产生的杂质为 4- 乙酰氧基 -1-[（乙酰氧基）甲基]-7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**15**）。**15** 通过吗啉 / DMF 体系可转化为 **13**，此过程需要调节 pH 值和重结晶，操作烦琐，溶剂难回收。②在 Pd/C 催化下，还原脱乙酰氧基的过程需要高压（1.0 MPa）氢化，

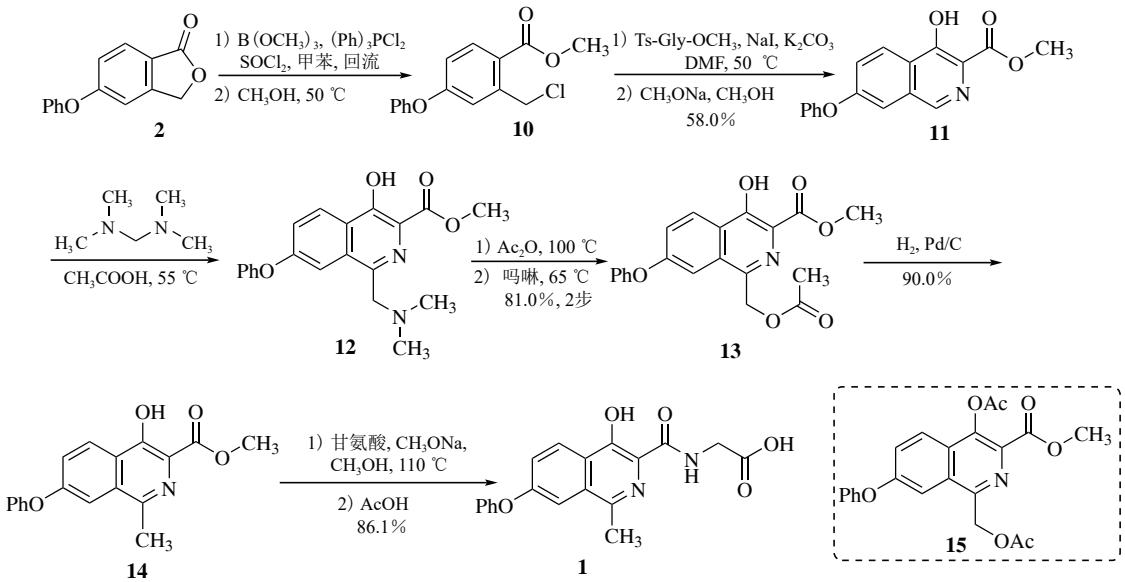


图 1　1 的文献合成路线一

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

最后一步酰胺缩合过程需要进行闷罐反应，严格控制气密性和温度。2 步反应均需要压力容器，涉及特种设备，安全性风险高。

路线二：2023 年，韩忠丽等[2]报道了一条以 **11** 为起始原料的路线（图 2）。该路线中，化合物 **11** 经 1,3- 二氯 -5,5- 二甲基海因氯代后，与甲基硼烷偶联，得 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（**17**），**17** 在 1*H*- 苯并三唑 -1- 基氧基三吡咯烷基六氟磷酸盐（PyBOP）和 1- 羟基苯并三唑（HOBT）的作用下，与甘氨酸甲酯盐酸盐（Gly-OCH_3·HCl）缩合，得（4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯（**18**），后水解得目标产物 **1**[2]。总收率 60.8%（以 **11** 计），纯度 99.9%。

该工艺路线步骤简短，但存在以下缺点。①催化剂（PyBOP）成本较高。②通过 Suzuki 偶联构建异喹啉环 C-1 位甲基时，会产生脱卤素杂质，即 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（**19**）[2]，占比 0.7%，在后处理过程中，不易除去，需多次纯化、精制。③产物 **1** 在光照条件下发生异构化反应，生成难以除去的化合物 **20**。

路线三：2014 年，康心汕等[18]公布了以 1,4- 二羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**21**）为原料的路线（图 3）。

以 **21** 为起始原料，经三氯氧磷氯代，异喹啉环上 C-1 位羟基被氯代，得 1- 氯 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**16**），**16** 与三甲基硼烷偶联得 **14**，**14** 经碱水解得 **17**，后与甘氨酸甲酯盐酸盐缩合得 **18**，再经水解得目标产物 **1**[18]。总收率 7.9%（以 **21** 计）。该路线存在以下缺点。①该工艺涉及危险试剂三氯氧磷，容易造成设备损坏。②异喹啉环 C-1 位甲基化的单步收率仅约 31%[18]，且 **14** 的制备需要柱色谱纯化，生产成本高，不适合大规模生产。

本研究在路线一和路线二基础上进行优化，具体如图 4 所示，通过 Claisen 酯缩合反应构建异喹啉环，采用 Suzuki 偶联反应进行 C-1 位甲基化。

以 **2** 为起始原料，经氯化亚砜开环、乙醇酯化后，得 2-（氯甲基）-4- 苯氧基苯甲酸乙酯（**3**），**3** 与对甲苯磺酰基甘氨酸乙酯反应后，经乙醇钠构建异喹啉环，得 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**4**）。**4** 经 *N*- 溴代琥珀酰亚胺溴代后得 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**5**），**5** 与甲基硼酸经 Suzuki 偶联反应得 4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基

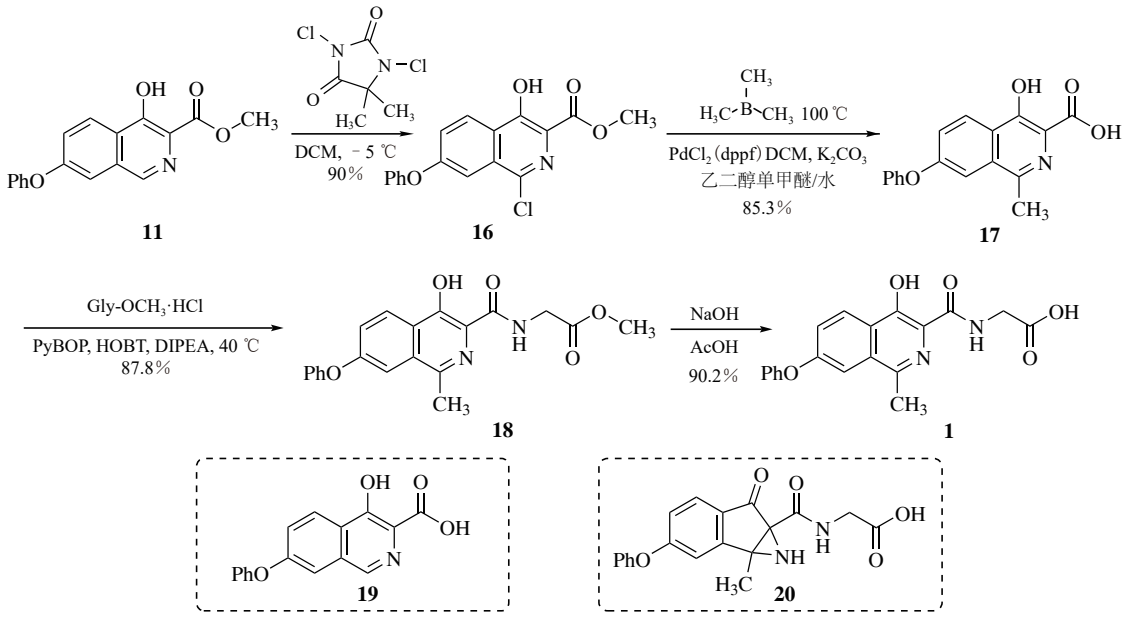


图 2　1 的文献合成路线二

Fig.2　Synthetic Route Two of **1** in the Literature

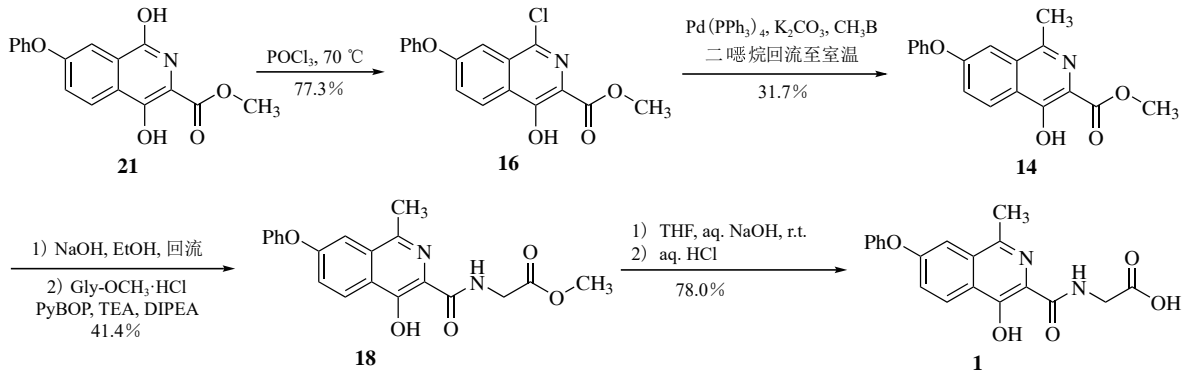


图 3　1 的文献合成路线三

Fig.3　Synthetic Route Three of **1** in the Literature

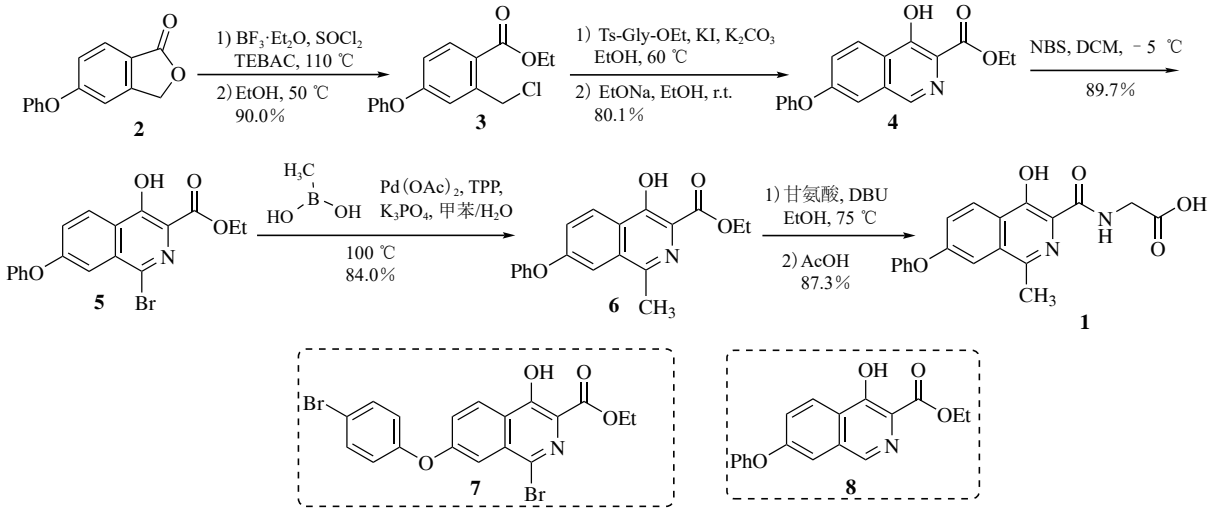


图 4　1 的改进合成路线

Fig.4　Improved Synthetic Route of **1**

异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**6**）。最后，**6** 与甘氨酸经酰胺缩合反应得 **1** 粗品，精制后得目标产物 **1**。总收率约 47.4%（以 **2** 计），纯度 99.8%，显著高于文献报道收率（路线一：36.4%[17]）。

优化后的路线有以下 5 点优势。①制备 **4** 时，将溶剂 DMF 替换为乙醇，降低后处理难度，溶剂利于回收，减少三废。②制备 **5** 时，卤代试剂由 1,3- 二氯 -5,5- 二甲基海因更换为 *N*- 溴代琥珀酰亚胺，降低了生产成本。另外，研究过程中发现，在 40 ℃下进行溴代反应，目标化合物 **5** 会继续反应，产生双溴代杂质 **7**，若将反应温度降至 －10 ～ －5 ℃，可抑制 **7** 的生成，使产物纯度提升至 99.8%，收率 89.7%。③制备 **6** 时，采用 Suzuki 偶联，参照路线二使用［1,1′- 双（二苯基膦）二茂铁］二氯化钯催化体系进行 C-1 位甲基化。结果显示，**5** 与 Pd(0) 经氧化加成得 Pd(Ⅱ) 的络合物后，部分络合物脱溴后未与活化的硼酸发生金属转移反应，转而进行 β- 消除反应，生成相应的 Pd 氢化物，最后还原消除得脱溴杂质 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸乙酯（**8**）。而 **8** 难以通过后处理除去，还会参与后续反应，影响 **1** 最终质量。此外，碳酸钾作为碱将导致大量 **6** 的酯基水解，生成 **17**，而 **17** 在后续缩合反应中难以参与反应，导致原料有剩余。本研究采用乙酸钯和三苯基膦（triphenylphosphine，TPP），

并用磷酸钾替换碳酸钾[15]，脱溴杂质**8**和水解杂质**17**均可控制在0.1%以下。④制备**1**时更换了反应体系，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU)/乙醇[16]的催化体系可避免甲醇钠/甲醇体系的闷罐反应，降低反应危险系数。⑤光照条件下**1**易产生光降解杂质(1*a*-甲基-6-氧代-3-苯氧基-1,1*a*,6,6*a*-四氢茚并[1,2-*b*]氮杂环己烷-6-羰基)甘氨酸(**20**)[2]，且随着光照时间增长，含量逐渐增加。将反应改在避光下进行，可以使杂质**20**降低至0.02%。

实验部分

4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸乙酯(4)

室温，将**2**[50.00 g，0.22 mol，阿达玛斯贝塔(上海)化学试剂有限公司]、三氟化硼乙醚(9.41 g，0.07 mol)、氯化亚砜(73.62 g，0.62 mol)和甲苯(500 g)加至1 L反应瓶中，搅拌下升至110 ℃，分3批加入苄基三乙基氯化铵(TEBAC，30.20 g，0.13 mol)。加毕，于110 ℃回流反应6 h，反应液逐渐变为澄清。降至50 ℃，加入乙醇(350 mL)，保温搅拌1 h后，减压浓缩得棕色油状物(57.8 g，90.0%)，待下一步反应。

将上述油状物(50 g，0.17 mol)、对甲苯磺酰基甘氨酸乙酯(53.28 g，0.21 mol)、碘化钾(5.73 g，0.03 mol)、碳酸钾(47.70 g，0.34 mol)和乙醇(500 g)加至1 L反应瓶中，升至60 ℃，保温搅拌反应7 h。反应液过滤后，滤液降至0～5 ℃，滴加20%乙醇钠溶液(39.95 mL)，滴毕，升至25 ℃反应3 h。反应液过滤，滤饼加至纯水(100 mL)中，用乙酸调至pH 7～8，打浆搅拌1 h，过滤，滤饼于50 ℃减压干燥得白色固体**4**(42.75 g，80.1%)。mp 103.8～104.4 ℃，纯度98.4%[HPLC归一化法：色谱柱TMC-Triart Phenyl柱(4.6 mm×150 mm，3 μm)；流动相A为0.05%磷酸水溶液和乙腈(体积比95∶5)，B为乙腈，梯度洗脱(0—8 min：A 70%—50%，8—25 min，A 50%；25—30 min，A 50%—40%；30—35 min，A 40%—5%；35—45 min，A 5%；45—55 min，5%—70%)；柱温35 ℃；检测波长220 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。保留时间为16.0 min]。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.72(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.29(d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.58(dd, *J*=2.8、8.4 Hz, 1H), 7.47～7.49(m, 3H), 7.28(tt, *J*=0.8、7.6 Hz, 1H), 7.20(dt, *J*=1.2、8.8 Hz, 2H), 4.43(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.37(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.1, 159.0, 155.2, 155.0, 142.5, 132.8, 130.4, 125.1, 125.0, 123.0, 122.5, 120.1, 120.0, 111.6, 61.6, 14.1。ESI-HRMS(*m*/*z*): 310.11[M+H]$^+$。

1-溴-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸乙酯(5)

室温，将化合物**4**(100 g，0.32 mol)、*N*-溴代琥珀酰亚胺(63.29 g，0.36 mol)和二氯甲烷(1 L)加至1 L反应瓶中。降至-5 ℃，搅拌2 h后加入10%亚硫酸钠水溶液(150 mL)，升至室温搅拌30 min，静置分层，水相用乙酸乙酯(500 mL)萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，加入乙酸乙酯(600 g)打浆2 h，过滤，于50 ℃减压干燥得白色晶体**5**(112.6 g，89.7%)。mp 184.0～185.2 ℃，纯度99.8%(HPLC归一化法，条件同化合物**4**。保留时间为30.6 min)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.68(s, 1H), 8.40(d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.71(dd, *J*=8.8、2.4 Hz), 7.54(tt, *J*=5.2、2.0 Hz, 2H), 7.44(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.34(td, *J*=7.2、0.8 Hz, 1H), 7.27(dd, *J*=8.0、1.2 Hz, 2H), 4.45(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.38(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.6, 160.6, 155.5, 154.4, 132.5, 130.8, 130.6, 126.5, 125.6, 124.5, 123.7, 120.4, 112.0, 61.9, 14.1。ESI-HRMS(*m*/*z*): 388.02[M+H]$^+$。

4-羟基-1-甲基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸乙酯(6)

室温，将**5**(80 g，0.21 mol)、甲基硼酸(30.84 g，0.52 mol)、磷酸钾(87.48 g，0.41 mol)、三苯基膦(1.62 g，6.18 mmol)、乙酸钯(Ⅱ)(2.31 g，0.01 mol，安徽泽升科技有限公司)、甲苯(1.8 kg)和纯水(200 g)依次加至2 L反应瓶中，氮气保护下换气3次，升至95～100 ℃反应3 h后，降至室温，再加入纯水(500 g)，用1 mol/L盐酸调至约pH 7，静置分层，有机相再用纯水(200 g×3)洗涤。然后，有机相中加入1%乙二胺四乙酸二钠水溶液(100 mL)，搅拌30 min，静

置分层，水相用甲苯（200 mL×3）萃取，有机相合并后经无水硫酸钠干燥、过滤，滤液减压浓缩，浓缩物用 2.5 倍乙醇打浆 3 h，过滤，于 50 ℃减压干燥得白色晶体 **6**（56 g，84.0%）。mp 110.2 ～ 112.5 ℃，纯度 99.8%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间为 17.4 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.62（s, 1H）, 8.31（d, *J*=9.2 Hz, 1H）, 7.57（d, *J*=2.4 Hz, 1H）, 7.48 ～ 7.50（m, 3H）, 7.27（td, *J*=7.2、0.8 Hz, 1H）, 7.19（dd, *J*=8.8、1.2 Hz, 1H）, 4.44（q, *J*=7.2 Hz, 2H）, 1.38（t, *J*=7.2 Hz, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.2, 158.5, 155.3, 154.3, 147.8, 131.6, 130.4, 125.6, 124.7, 123.0, 122.3, 120.0, 118.6, 111.8, 61.5, 21.5, 14.2。ESI-HRMS（*m*/*z*）: 324.12［M+H］$^+$。

罗沙司他（1）

避光条件下，将 **6**（100 g，0.31 mol）、甘氨酸（46.43 g，0.62 mol）、DBU（117.71 g，0.77 mol）和乙醇（1 L）加至 2 L 反应瓶中，搅拌加热至 75 ℃，回流反应 5 h 后，降至 10 ℃，滴加 1 mol/L 盐酸调至 pH 5.5，保温析晶 2 h，过滤得黄绿色粗品 **1**（104.3 g，95.7%），纯度 98.81%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间为 12.9 min）。避光条件下，将 **1** 粗品（50 g）加至 1 L 反应瓶中，再加入纯水（630 g），搅拌状态下加入氢氧化钠（6.81 g，0.17 mol），升至 60 ℃，溶清。加入活性炭（5 g，国药集团化学试剂有限公司），保温搅拌 1 h 后，过滤。取 1 mol/L 盐酸（351 g），滴加至滤液中使 pH 值约为 5.0，保温析晶 1 h；滴加剩余盐酸后，继续保温析晶 1 h。降至 15 ℃，过滤，得淡黄色晶体 **1**（43.2 g，91.2%）。mp 222.3 ～ 224.0 ℃（文献[7]：223 ℃）。纯度 99.8%（HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**。保留时间为 12.9 min）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 13.52（s, 1H）, 8.90（s, 1H）, 8.27（d, *J*=8.8 Hz）, 7.58（d, *J*=1.6 Hz）, 7.47 ～ 7.49（m, 3H）, 7.24（t, *J*=7.2 Hz, 1H）, 7.17（d, *J*=8.0 Hz, 2H）, 3.87（d, *J*=5.2 Hz, 2H）, 2.68（s, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 170.7, 169.1, 157.7, 155.6, 152.8, 146.6, 131.3, 130.4, 125.2, 124.5, 123.7, 122.4, 120.0, 119.5, 112.1, 42.1, 21.5；ESI-HRMS（*m*/*z*）: 353.11［M+H］$^+$。

参考文献：

[1] 彭长坤, 刘 萍. 罗沙司他治疗肾性贫血的作用机制及临床研究进展［J］. 世界最新医学信息文摘, 2019, **19**(52): 89-91.

[2] 韩忠丽, 王洪莹, 鲍广龙, 等. 罗沙司他的合成工艺改进［J］. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(7): 1065-1069.

[3] 曾银海, 闫显光, 杨汉跃, 等. 罗沙司他有关物质的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(3): 351-356.

[4] 陈 彬. 罗沙司他合成工艺优化与技术改进［D］. 南京: 南京医科大学硕士学位论文, 2023.

[5] LU SC, LI HS, GONG YL, *et al*. Combination of PhI(OAc)$_2$ and 2-nitropropane as the source of methyl radical in room-temperature metal-free oxidative decarboxylation/cyclization: construction of 6-methyl phenanthridines and 1-methyl isoquinolines［J］. *J Org Chem*, 2018, **83**(24): 15415-15425.

[6] 张善军, 王 勇, 李林斌, 等. 一种罗沙司他中间体及其制备方法: 中国, 117946003A［P］. 2024-04-30.

[7] 黄乐群, 吴邵嘉, 房 举, 等. 一种罗沙司他晶型 A 的制备方法: 中国, 117756716A［P］. 2024-03-26.

[8] 赵红升, 左斌海, 刘夷之, 等. 一种罗沙司他的制备方法: 中国, 116903532A［P］. 2023-10-20.

[9] 朱玉成, 赵明礼, 柴玉柱, 等. 异喹啉酮类化合物的制备方法: 中国, 109956901A［P］. 2019-07-02.

[10] 郑旭春, 张一平, 吴怡华. 一种罗沙司他的制备方法: 中国, 112409258A［P］. 2021-02-26.

[11] 雷迪博士实验室有限公司. 罗沙司他及其中间体的制备方法: 中国, 111566090A［P］. 2020-08-21.

[12] 许永翔. 一种罗沙司他的合成方法及其中间体化合物: 中国, 108794397A［P］. 2018-11-13.

[13] 俞寿云, 吕 航, 袁 方, 等. 一种罗沙司他及其中间体的制备方法: 中国, 115197139A［P］. 2022-10-18.

[14] 朱信猛, 韩瑞燕, 李春雷, 等. 一种罗沙司他的合成方法: 中国, 114249690A［P］. 2022-03-29.

[15] 上海医药集团股份有限公司. 一种诺得司他的制备方法：中国, 107954931A［P］. 2018-04-24.

[16] 珠海优润医药科技有限公司. 一种罗沙司他的制备方法：中国, 116903532A［P］. 2023-10-20.

[17] 珐博进（中国）医药技术开发有限公司. 制备异喹啉化合物的方法: 中国, 103435546A［P］. 2013-12-11.

[18] 康心汕, 龙 伟, 胡云雁, 等. 抑制脯氨酸羟化酶活性的化合物的晶型及其应用: 中国, 104024227A［P］. 2014-09-03.