抗凝血药甲磺酸达比加群酯的合成工艺改进

巩万春，谢建树，夏广新
（上海医药集团股份有限公司中央研究院，创新免疫治疗全国重点实验室，上海 201203）

摘要：该文报道了甲磺酸达比加群酯（**1**）合成工艺的改进。以*N*-（4-氰基苯基）甘氨酸（**2**）和3-[（3-氨基-4-甲胺基苯甲酰基）-（吡啶-2-基）氨基]丙酸乙酯（**3**）为起始原料，经酰胺化、环合、胺解、还原、酰胺化和成盐反应，得目标产物**1**。总收率约34.5%（以**3**计），纯度99.73%。改进的关键步骤在于3-[[[2-[[（4-脒基苯基）氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]-羰基]（吡啶-2-基）氨基]丙酸乙酯苯磺酸盐的制备，该步反应摒弃了色谱柱纯化操作和易燃溶剂体系，催化氢化也避免使用价格昂贵的钯炭以及会造成环境污染的铁粉。改进后的工艺成本较低，操作简单安全，适合工业化生产。

关键词：抗凝血药；甲磺酸达比加群酯；合成；催化氢化；工艺改进
中图分类号：R973^{+}.2；TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)08-0998-05
引用：巩万春，谢建树，夏广新．抗凝血药甲磺酸达比加群酯的合成工艺改进［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(8)：998-1002．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.08.004

Improved Synthesis of the Anticoagulant Drug Dabigatran Etexilate Mesylate

GONG Wanchun, XIE Jianshu, XIA Guangxin
(*National Key Lab. for Innovative Immunotherapy, Central Research Institute of Shanghai Pharmaceuticals Group Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The synthesis process of dabigatran etexilate mesylate (**1**) was improved. Using *N*-(4-cyanophenyl)-glycine (**2**) and 3-[(3-amino-4-methylaminobenzoyl)(pyridin-2-yl)amino]ethyl propionate (**3**) as the starting materials, **1** was synthesized through amidation, cyclization, aminolysis, reduction, amidation and salinization. The overall yield was approximately 34.5% (based on **3**), with a purity of 99.73%. The key step of the improvement lay in the preparation of ethyl 3-[[[2-[[(4-amidinophenyl)amino]methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl]carbonyl](pyridin-2-yl)amino]-propionate benzenesulfonate. This step abandoned the purification by column chromatography and the use of flammable solvent system, and also avoided the use of expensive Pd/C and heavily polluting Fe powder in the catalytic hydrogenation. The improved process features low cost, simple and safe operation, making it suitable for industrial production.

Key Words: anticoagulant drug; dabigatran etexilate mesylate; synthesis; catalytic hydrogenation; process improvement

甲磺酸达比加群酯（dabigatran etexilate mesylate，**1**，化学结构如图1所示），化学名为3-[[[2-[[[4-[[[（己氧基）羰基]氨基]亚氨甲基]-苯基]氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]-羰基]（吡啶-2-基）氨基]丙酸乙酯甲磺酸盐（CAS：872728-81-9），由德国勃林格殷格翰公司研发，其胶囊剂在2008年于欧洲首次上市，2010年经FDA批准在美国上市。2013年，**1**胶囊在中国获进口批准，商品名为泰毕全®。**1**作为直接凝血酶抑制剂，具有可口服、强效、无需特殊用药监测、药物互相作用较少等优点，在抗凝领域具有里程碑意义[1]。

1是继华法林后50多年来首个被FDA批准的新型口服抗凝血药，合成方面受到了广泛关注，目前已有多篇文献[2—13]报道了**1**的合成方法。各方法的主要差异体现在3-[[[2-[[（4-脒基苯基）氨基]-甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基]（吡啶-

收稿日期：2024-10-18
作者简介：巩万春，高级工程师，从事原料药合成工艺的研究。

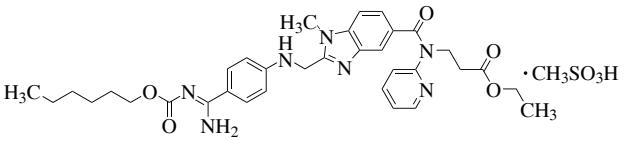


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

2- 基）氨基］丙酸乙酯（**10**）的合成策略上。比较有代表性的策略如图 2 所示，在原料类型、反应条件及合成步骤设计等方面存在差异，直接影响了 **1** 的制备效率和纯度。

路线一：德国勃林格殷格翰公司在 2002 年首次报道了 **1** 的合成方法 [3]。以 3-[[2-[(4- 氰基苯胺基）-甲基］-1- 甲基 -1*H*- 苯并咪唑 -5- 羰基］(吡啶 -2- 基）-氨基］丙酸乙酯（**4**）为原料，与氯化氢、乙醇和碳酸铵（图 2）经 Pinner 反应，得到 **10**，收率 71％。目前，合成 **1** 的绝大多数方法 [4—7] 都建立在这一路线的基础上，也是当前工业化生产采用的主要路线。然而在实际操作时，无论是通入氯化氢气体，还是采用氯化氢乙醇溶液，均受到环境、温度、设备等诸多限制，不仅过程难以控制，也易导致物料残留或杂质增多，还极易腐蚀设备，对环境造成污染。

路线二：2006 年，德国勃林格殷格翰公司对 **1** 的合成方法进行了改进 [8]。以 3-[(3- 氨基 -4- 甲胺基苯甲酰基）(吡啶 -2- 基）氨基］丙酸乙酯（**3**）为原料，与［4-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）-苯基］甘氨酸（**11**）经酰胺化、闭环反应，得 3-[1- 甲基 -2-[[[4-(5- 氧代 -4,5- 二氢 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）-苯基］氨基］甲基］-*N*-(吡啶 -2- 基）-1*H*- 苯并［*d*］-咪唑 -5- 甲酰胺基］丙酸乙酯（**12**）。**12** 经 Pd/C 催化氢化反应，脱除保护基团，得关键中间体 **10**。收率 66.7％，纯度 98％。该路线避免使用氯化氢（气体）或氯化氢乙醇溶液，解决了路线一中的环境、设备等问题。然而，该路线增加了上保护基和脱保护基的步骤，不仅延长了合成周期，还增加了原料等投入，大幅提高了生产成本。

路线三：2012 年，朱津津等 [10] 报道了一种新的合成路线。以 **4** 为原料与盐酸羟胺反应，得 3-[2-[[[4-(*N*- 羟基甲脒基）苯基］氨基］甲基］-1- 甲基 -*N*-(吡啶 -2- 基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑 -5- 甲酰胺基］丙酸乙酯（**5**），**5** 再经 Pd/C 催化还原，得关键中间体 **10**。收率 67.14％。羟基脒的结构无需碳

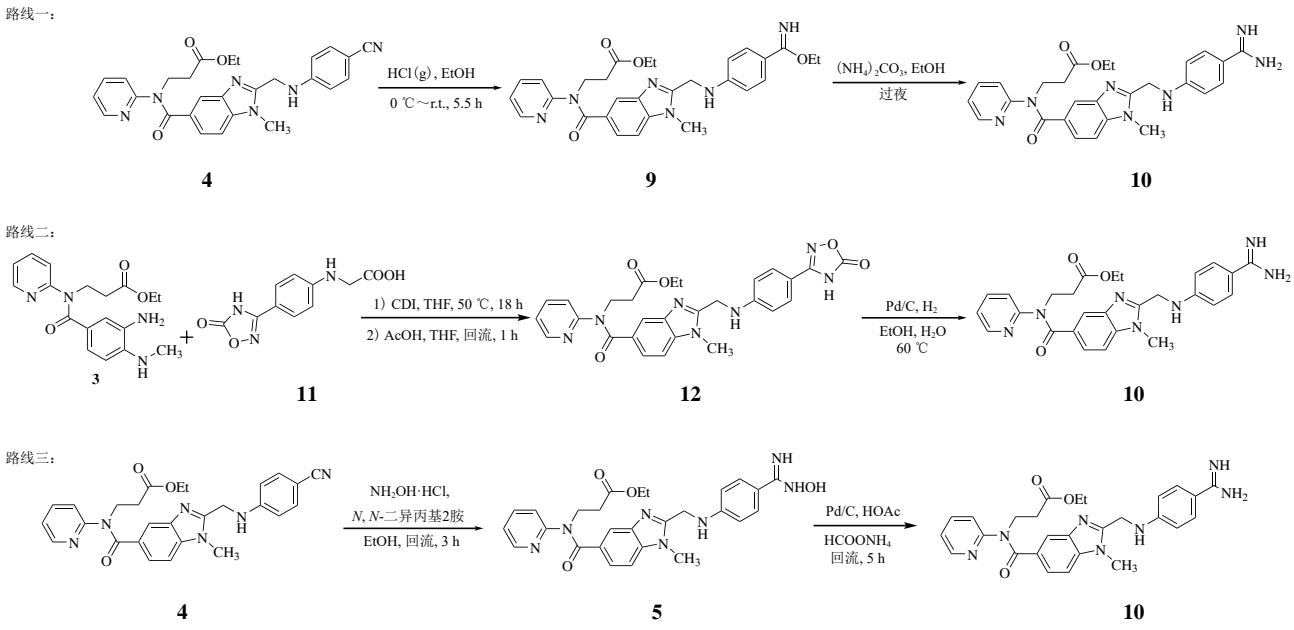


图 2　1 的关键中间体 10 合成方法

Fig.2　Synthetic Routes of the Key Intermediate **10** of **1**

酸二甲酯保护，直接还原得脒，这种方式可避免使用保护基，减少了反应步骤。然而，该路线涉及多次柱色谱分离，不适合工业生产。李立标等[11]基于此开发了可放大生产的方法，但涉及铁粉还原技术。该技术已被国家明令禁止[14]。

2018年，笔者报道了**1**的合成工艺专利[12]，该专利的核心创新点在于3-[[[2-[[(4-脒基苯基)氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基](吡啶-2-基)氨基]丙酸乙酯苯磺酸盐(**6**)的制备。该专利既未涉及柱色谱分离，也未使用昂贵的钯炭以及会造成环境污染的铁粉。与类似报道[13]相比，该方法使用的溶剂不仅成本低廉，还显著降低了由有机溶剂和雷尼镍引发火灾的风险，安全性高，同时提高了产物收率。鉴于此，本研究对这一合成研究工作展开详尽介绍(图3)。

以*N*-(4-氰基苯基)甘氨酸(**2**)和**3**为起始物料，经酰胺化和闭环反应得化合物**4**。**4**与盐酸羟胺在碱的作用下经加成反应，得化合物**5**。**5**在雷尼镍催化下经氢化还原，产物不经纯化，直接与苯磺酸成盐，得关键中间体**6**。**6**与氯甲酸正己酯(**7**)经酰胺化反应，得达比加群酯(**8**)。最后，**8**与甲磺酸成盐得目标产物**1**。总收率约34.5%(以**3**计)，纯度99.73%。改进后的路线条件温和、操作简便且安全、成本较低，适合工业化生产。

在制备**4**的过程中，对多种缩合剂进行了筛选，如*N*,*N*'-羰基二咪唑(*N*,*N*'-carbonyldiimidazole，CDI)[7]、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐[1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride，EDCI]/1-羟基苯并三唑(1-hydroxybenzotriazole，HOBt)[4]、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯[2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate，HATU]等。综合考量反应效率和成本因素，最终选定EDCI/HOBt为缩合剂。缩合反应完成后的中间体无需纯化，直接将反应体系中的DCM置换为THF，随后加入6.6 eq乙酸(乙酸用量和反应时间均已优化)，在回流条件下反应5 h，即可得高纯度的化合物**4**。优化乙酸用量和反应时间，既可避免因乙酸用量过多而产生大量废酸，又可防止因乙酸用量不足导致反应时间过长的情况[4,6—7]。经过优化，这2步反应总收率达75.3%，**4**的纯度达99.1%。

该路线有以下显著优点。①操作简便，无需柱色谱分离[10]，为后续放大生产提供了更高的可行性。②摒弃了昂贵的钯炭[10]以及已被淘汰的铁粉还

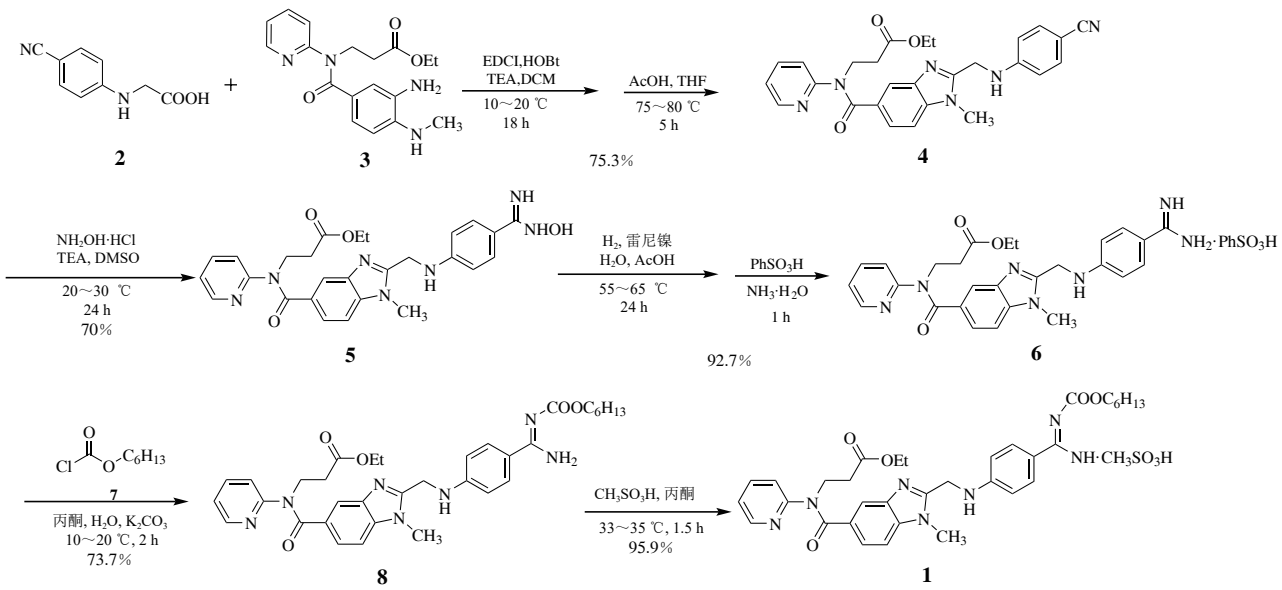


图3　1的改进合成路线

Fig.3　Improved Synthetic Route of **1**

原技术[11,14—15]，使用国家推荐的洁净催化氢化工艺（雷尼镍催化氢化）；反应溶剂为水和乙酸（体积比20 ∶ 1）的混合溶液，不仅降低了生产成本，还大幅降低了因氢化反应[15]引起火灾的风险，有力保障了安全生产。③用苯磺酸盐替代对甲苯磺酸盐[8]，一方面苯磺酸盐价格更低，节约成本；另一方面苯磺酸盐的固体性质优于对甲苯磺酸盐，后处理更简便，而对甲苯磺酸盐易附着于容器内壁，造成约5%的物料损失。改进后，该步收率提高至92.7%（已有报道的收率分别为67.14%[10]、79.8%[11]和89.7%[13]）。

实验部分

3-[[2-[(4-氰基苯胺基）甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-羰基]（吡啶-2-基）氨基]丙酸乙酯（4）

室温，将DCM（1 200 mL）、化合物**2**（49.4 g，0.28 mol，上海同昌生物医药科技有限公司）、化合物**3**（80 g，0.23 mol，上海同昌生物医药科技有限公司）和HOBT（37.9 g，0.28 mol，国药集团化学试剂有限公司）依次加至3 L反应瓶中。控温于10～20 ℃，再加入三乙胺（59.1 g, 0.58mol）和EDCI（62.7 g，0.33 mol，上海中乃生物医药科技有限公司），搅拌反应18 h。反应液用去离子水（800 mL×2）洗涤，静置分层，有机相减压浓缩，向剩余物中加入THF（400 mL）和冰乙酸（92.6 g），后升至75～80 ℃，回流反应5 h。反应液减压浓缩，向剩余物中加入DCM（800 mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（1 200 mL），搅拌10 min后静置分层，有机相减压浓缩后加入乙酸乙酯（480 mL），控温于60～65 ℃，搅拌2 h。反应液冷却至室温，过滤，滤饼于40～45 ℃减压干燥，得白色固体**4**（84.9 g，75.3%）。mp 150～152 ℃（文献[8]：142～144 ℃）。纯度99.1%［HPLC归一化法：色谱柱Dikma Spursil C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相A为乙腈、0.033 mol/L磷酸二氢铵溶液（用磷酸调至pH 7.6）和三乙胺（体积比30 ∶ 69.6 ∶ 0.4），B为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 100%；5—18 min，A 100%—62%；18—25 min，A 62%—30%；25—35 min，A30%；35—36 min，A 30%—100%；36—45 min，A100%）；柱温25 ℃；检测波长300 nm；流速1.0 mL/min；进样量20 μL］。^{1}HNMR（400 MHz, DMSO）δ: 8.33 ～ 8.43（m, 1H），7.54（td, *J*=7.8、1.9 Hz, 1H），7.43 ～ 7.50（m, 3H），7.40（d, *J*=8.5 Hz, 1H），7.28（t, *J*=5.5 Hz, 1H），7.16（dd, *J*=8.4、1.5 Hz, 1H），7.07 ～ 7.14（m, 1H），6.89（d, *J*=8.1 Hz, 1H），6.82（d, *J*=8.9 Hz, 2H），4.60（d, *J*=5.5 Hz, 2H），4.23（t, *J*=7.1 Hz, 2H），3.97（q, *J*=7.1 Hz, 2H），3.75（s, 3H），2.68（t, *J*=7.1 Hz, 2H），1.12（t, *J*=7.1 Hz, 3H）。ESI-MS（*m/z*）: 483.21［M+H］$^+$。

3-[2-[[[4-（*N*-羟基甲脒基）苯基]氨基]甲基]-1-甲基-*N*-（吡啶-2-基）-1*H*-苯并［*d*］咪唑-5-甲酰胺基]丙酸乙酯（5）

室温，将DMSO（180 mL）加至2 L反应瓶中，搅拌下缓缓加入化合物**4**（36.2 g，75 mmol），溶清后加盐酸羟胺（20.7 g，0.3 mol，国药集团化学试剂有限公司）。控温于20～30 ℃，缓慢滴加三乙胺（30 g, 0.3 mol）。滴毕，继续反应24 h。控温于20～30 ℃，缓慢滴加纯化水（720 mL）。滴毕，有固体析出。过滤，滤饼用水（30 mL）洗涤，滤饼于40～45 ℃减压干燥，得类白色固体**5**（27 g，70%）。mp 143～145 ℃。纯度98%（HPLC归一化法，条件同化合物**4**）。^{1}HNMR（400MHz, DMSO）δ: 9.25（s, 1H），8.40（dd, *J*=4.8、1.2 Hz, 1H），7.52 ～ 7.61（m, 1H），7.48（t, *J*=5.0 Hz, 1H），7.40（dd, *J*=8.4、6.9 Hz, 3H），7.05 ～ 7.24（m, 2H），6.90（d, *J*=8.1 Hz, 1H），6.73（t, *J*=11.3 Hz, 2H），6.44（t, *J*= 5.5 Hz, 1H），5.55（s, 2H），4.53（d, *J*=5.5 Hz, 2H），4.24（t, *J*=7.1 Hz, 2H），3.98（q, *J*=7.1 Hz, 2H），3.77（s, 3H），2.62 ～ 2.77（m, 2H），1.08 ～ 1.20（m, 3H）。ESI-MS（*m/z*）: 516.24［M+H］$^+$。

3-[[[2-[[(4-脒基苯基）氨基]甲基]-1-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]羰基]（吡啶-2-基）氨基]-丙酸乙酯苯磺酸盐（6）

室温，将纯化水（400 mL）和冰乙酸（20 mL）加至1 L反应瓶中，搅拌下加入化合物**5**（20 g，39 mmol）和雷尼镍（1.0 g，17 mmol，国药集团化学试剂有限公司）。控温于55～65 ℃，氢气压力（0.1 MPa）下反应24 h。反应液过滤，向滤液中依次加入苯磺酸

(20 g) 和氨水 (20 mL)，继续搅拌 1 h，再次过滤，滤饼用纯化水 (40 mL) 洗涤，于 40 ～ 45 ℃减压干燥，得类白色固体 **6**(23.6 g，92.7%)。mp 153 ～ 155 ℃。纯度 98% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。^{1}HNMR(400 MHz, DMSO)δ: 8.85(s, 2H), 8.43(d, *J*=25.7 Hz, 3H), 7.66(d, *J*=5.5 Hz, 4H), 7.53(d, *J*=20.7 Hz, 2H), 7.23 ～ 7.45(m, 5H), 7.07 ～ 7.22(m, 2H), 6.90(t, *J*=8.7 Hz, 3H), 4.65(d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.23(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.98(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.69(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.13(t, *J*=7.1 Hz, 3H)。ESI-MS(*m/z*): 500.24[M+H]$^+$。

达比加群酯 (8)

室温，将丙酮 (150 mL) 和纯化水 (90 mL) 加至 500 mL 反应瓶中，搅拌，依次加入化合物 **6**(20 g，32 mmol) 和碳酸钾 (9.5 g，68.7 mmol)。控温于 10 ～ 20 ℃，缓慢滴加化合物 **7**(5.6 g，34 mmol)，滴毕，反应 2 h。反应液过滤，滤饼用丙酮和纯化水 (体积比 5 ∶ 3) 的混合液浸洗后，再用乙酸乙酯 (160 mL) 溶解，温度升至 65 ～ 70 ℃，待滤饼完全溶清后，缓慢降至 40 ～ 45 ℃，当有固体析出时，继续缓慢降至 10 ～ 20 ℃，再次过滤，滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 浸洗后，于 45 ～ 50 ℃减压干燥，得类白色固体 **8**(14 g，73.7%)。mp 128 ～ 129 ℃ (文献[3]：128 ～ 129 ℃)。纯度 99.6% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。^{1}HNMR(400 MHz, DMSO)δ: 9.15(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.29 ～ 8.46(m, 1H), 7.79(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.49 ～ 7.56(m, 1H), 7.46(d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.38(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15(dd, *J*=8.4、1.5 Hz, 1H), 7.10(ddd, *J*=7.4、4.9、0.8 Hz, 1H), 6.95(d, *J*=5.6 Hz, 1H), 6.87(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.75(d, *J*=8.9 Hz, 2H), 4.58(d, *J*=5.5 Hz, 2H), 4.21(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.90 ～ 4.00(m, 4H), 3.75(s, 3H), 2.67(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.50 ～ 1.61(m, 2H), 1.19 ～ 1.37(m, 6H), 1.10(t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.85(t, *J*=6.8 Hz, 3H)。ESI-MS(*m/z*): 628.32[M+H]$^+$。

甲磺酸达比加群酯 (1)

室温，将丙酮 (126 mL) 加至 250 mL 反应瓶中，搅拌下加入化合物 **8**(10.5 g，16.74 mmol)。控温于 33 ～ 35 ℃，缓慢滴加甲磺酸 (1.57 g，16.33 mmol) 的丙酮 (10.5 mL) 溶液。滴毕，于 33 ～ 35 ℃反应 1.5 h，后缓慢降至 15 ～ 20 ℃，继续搅拌 2 h。反应液过滤，滤饼于 50 ～ 55 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **1**(11.6 g，95.9 %)。mp 178 ～ 182 ℃。纯度 99.73 % (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。^{1}HNMR(400 MHz, DMSO)δ: 11.89(s, 1H), 10.65(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.39(dd, *J*=4.9、1.2 Hz, 1H), 7.67(d, *J*=9.0 Hz, 3H), 7.56(td, *J*=7.8、1.9 Hz, 1H), 7.49(d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.44(d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.17(dd, *J*=8.4、1.5 Hz, 1H), 7.09 ～ 7.16(m, 1H), 6.90(t, *J*=9.2 Hz, 3H), 4.71(d, *J*=3.2 Hz, 2H), 4.25(dt, *J*=11.7、6.8 Hz, 4H), 3.98(q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 2.69(t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.61 ～ 1.77(m, 2H), 1.35 ～ 1.42(m, 2H), 1.26 ～ 1.34(m, 4H), 1.13(t, *J*=7.1 Hz, 3H), 0.89(t, *J*=6.8 Hz, 3H)。ESI-MS(*m/z*): 628.32[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 宫　平, 贾　微. 新型口服抗凝血药物达比加群酯 [J]. 世界临床药物, 2008, **29**(9): 544-547.

[2] 方　干, 郑永勇, 张晓培, 等. 达比加群酯合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2011, **42**(9): 717-719.

[3] HAUEL N H, NAR H, PRIEPKE H, *et al*. Structure-based design of novel potent nonpeptide thromb ininhibitors [J]. *J Med Chem*, 2002, **45**(9): 1757-1766.

[4] 邢松松, 王晓蕾, 周付刚, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, **41**(5): 321-325.

[5] 程青芳, 王启发, 陆　微, 等. 甲磺酸达比加群酯的合成 [J]. 中国新药杂志, 2012, **43**(12): 961-964.

[6] 陈　宇, 竺　伟, 梁　俊, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(7): 652-654.

[7] 郭雅俊, 朱雪焱, 黄　雨, 等. 达比加群酯的合成 [J]. 合成化学, 2014, **22**(2): 262-264.

[8] 贝林格尔. 英格海姆国际有限公司. 制备 4-(苯并咪唑基甲基氨基)- 苯甲脒及其盐的改良方法: 中国, 101346360A [P]. 2009-01-14.

[9] 李泽标, 严　军, 林燕峰, 等. 一种制备达比加群酯的方法: 中国, 104031031B [P]. 2017-01-11.

[10] 朱津津, 樊士勇, 仲伯华, 等. 达比加群酯的合成工艺改

(下转第 1026 页)

1985.

[8] 王德心. 固相有机合成 - 原理及应用指南 [M]. 北京 : 化学工业出版社 , 2004.

[9] 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.

[10] 杨桂英 , 李盈淳 , 王　华 , 等. 醋酸加尼瑞克的制备与工艺优化 [J]. 中国医药工业杂志 , 2016, **47**(8): 967-972.

[11] SUBIRÓS-FUNOSAS R T, PROHENS R A, BARBAS R, *et al*. Oxyma: an efficient additive for peptide synthesis to replace the benzotriazole-based HOBt and HOAt with a lower risk of explosion [J]. *Chemistry*, 2009, **15**(37): 9394-9403.

[12] 吴伟洁 , 王彦超 , 凌　伟 , 等. 人胰淀素的研究进展 [J]. 生理学研究 , 2018, **6**(4): 27-33.

[13] 诺和诺德股份有限公司. 配制方法: 中国 , 118973602A [P]. 2024-11-15.

(上接第 1002 页)

进 [J]. 中国药物化学杂志 , 2012, **22**(3): 204-208.

[11] 李立标 , 张　瑾 , 郑　爱 , 等. 一种制备达比加群酯的改进方法 : 中国 , 105348262B [P]. 2018-09-04.

[12] 巩万春 , 黄　建 , 谢建树 , 等. 一种苯磺酸盐、其制备方法及其在制备达比加群酯中的应用 : 中国 , 111253369A [P]. 2020-06-09.

[13] 刘　雄 , 阮张寅 , 周国斌 , 等. 一种达比加群酯中间体的制备方法 : 中国 , 111440149A [P]. 2020-07-24.

[14] 张传磊 , 侯卫波 , 王　超 , 等. 镍催化加氢制备 T 酸的方法研究 [J]. 染料与染色 , 2020, **57**(2): 17-19.

[15] 工业和信息化部. 中华人民共和国工业和信息化部公告 2021 年第 25 号 [J]. 再生资源与循环经济 , 2021, **14**(11): 7.