罗沙司他的合成工艺改进

韩忠丽，王洪莹，鲍广龙，文 浩，张贵民*
（山东新时代药业有限公司国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：报道了一条经改进的罗沙司他（**1**）的合成工艺。以 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**2**）为起始原料，经 1,3- 二氯 -5,5- 二甲基海因氯代得 1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**3**），**3** 与甲基硼酸偶联并水解制得 1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（**4**），**4** 再与甘氨酸甲酯盐酸盐酰胺化生成（1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯（**5**），最后 **5** 水解得到目标产物 **1**，纯度 >99.9%，总收率 60.8%（以 **2** 计）。改进后的工艺操作简便，已完成中试放大，适合工业化生产。

关键词：罗沙司他；慢性肾病；贫血；合成工艺
中图分类号：TQ460.6；R973^{+}.3 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)07-1065-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.011

Improved Synthetic Process of Roxadustat

HAN Zhongli, WANG Hongying, BAO Guanglong, WEN Hao, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: An improved synthetic process of roxadustat(**1**) was reported. Methyl 4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate(**2**) was chlorinated by 1,3-dichloro-5,5-dimethylhydantoin to obtain methyl 1-chloro-4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate(**3**), **3** was transformed into 1-methyl-4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylic acid(**4**) through coupling reaction with methylboronic acid and hydrolysis. Then **4** was amidated with glycine methyl ester hydrochloride to generate methyl (1-methyl-4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl)-glycinate(**5**). Finally, the target compound **1** was obtained from **5** by hydrolysis reaction with a purity of 99.9% and an overall yield of 60.8% (based on **2**). The optimized process was easy to operate and had been verified by pilot test, which was suitable for industrial production.

Key Words: roxadustat; chronic kidney disease; anemia; synthesis process

罗沙司他（roxadustat，FG-4592，**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，是由美国 FibroGen 公司开发的一种低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂，可导致低氧诱导因子 -α 快速且可逆的活化，以及诱导促红细胞生成素水平升高。**1** 于 2018 年 12 月 18 日首先在中国获准上市，用于治疗正在接受透析治疗的患者因慢性肾脏病引起的贫血。**1** 上市制剂为胶囊，规格为 20 和 50 mg，商品名为爱瑞卓[1—2]。

目前 **1** 及其关键中间体的合成方法已有文献[2—4]综述及专利[5—14]报道，其中异喹啉环 C1- 位上甲基的引入方式是整个合成过程的关键。①以三氯氧磷为氯代试剂，关键中间体 1,4- 二羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**2'**）异喹啉环 C-1 位的羟基被氯代制得 1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**3**），然后与三甲基硼烷偶联生成 1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**6**），**6** 经碱水解

收稿日期：2022-12-16
作者简介：韩忠丽(1979—)，女，高级工程师，从事仿制药物的研究与生产。
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

制得 1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（**4**），**4** 与甘氨酸甲酯盐酸盐生成（1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）甘氨酸甲酯（**5**），最后 **5** 水解得到 **1**[15—16]。但该工艺中化合物 **2'**、**6**、**5** 的纯化过程需要柱色谱分离，不适合大规模生产；C-1 位甲基化单步收率约为 25%。②利用中间体 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**2**）在乙酸中与双 - 二甲基氨基甲烷反应，使得异喹啉环的 C-1 位被二甲胺基甲基取代，接着经乙酐完成酰化反应后再利用钯炭氢化完成异喹啉环的甲基化反应得到 **6**，最后在甲醇钠 / 甲醇条件下，与甘氨酸酰胺化，再用乙酸酸化得到目标产物 **1**[17]。但该工艺在乙酰化时，异喹啉环 C-4 位的羟基也会部分发生酯化反应，由此得到不同比例的 1-（乙酰氧基甲基）-4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酸甲酯（**7**）和 **7** 的 C-4 位酯化产物（**7'**），需要在 DMF 溶剂中通过吗啉处理转化成 **7**，操作较烦琐。此外，氢化和酰胺化 2 步反应需要在高压釜中进行，操作安全性较低。③以 **2** 为起始原料或关键中间体，经 1,3- 二溴（氯）-5,5- 二甲基海因或 *N*- 卤代琥珀酰亚胺卤代后，与甲基硼试剂或 MeMgX 反应，C-1 位发生甲基化得到 **4**[18] 或 **6**[19—20]，然后与甘氨酸甲酯盐酸盐酰胺化，最后水解得到目标产物 **1**。该方法简单，总收率约为 48%[18]。但在卤代反应时会产生 1- 卤代 -7-（4- 卤代苯氧基）-4- 羟基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（**8**、**8'** 和 **8''**）这些芳环异位取代杂质；制备 **4** 时也会产生脱卤素杂质 4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（**4'**）；制备 **5** 时，在单一缩合剂存在下原料 **4** 会反应不彻底；制备 **1** 粗品时，在自然光存在下会产生光降解杂质（**1'**）。并且上述诸多杂质在后处理时较难除去，需要反复精制、提纯，使得工艺操作烦琐、总收率降低，生产成本提高。

本研究对路线③[18] 的工艺进行了改进与优化，以图 1 所示路线合成 **1**。①制备 **3** 时，采用 1,3- 二氯 -5,5- 二甲基海因为氯代试剂，并将反应温度由 0 ～ 10 ℃降低至 －10 ～ －5 ℃，可有效减少杂质 **8** 的产生；②制备 **4** 时，一方面通过采用快速升温反应来减少杂质 **4'** 的产生，另一方面通过四氢呋喃和纯化水体系精制，可有效降低杂质 **4'** 的含量；③制备 **5** 时，通过采用六氟磷酸苯并三唑 -1- 基氧基三吡咯烷基磷（PyBOP）和 1- 羟基苯并三唑（HOBT）双重缩合剂来提高转化率，原料 **4** 未检出，并且可将甘氨酸甲酯盐酸盐的用量由 1.3 当量降低至 1.2 当量，反应时间也由 6 h 缩短至 2 h；④制备 **1** 粗品时，通过避光反应来避免杂质 **1'** 的产生；将碱用量由 2.4 当量提高至 3 当量，避免了甲醇的使用，同时反应温度也由回流降低至 40 ～ 50 ℃。通过该新工艺合成的 **1** 纯度 >99.9%，总收率由 48%[18] 提

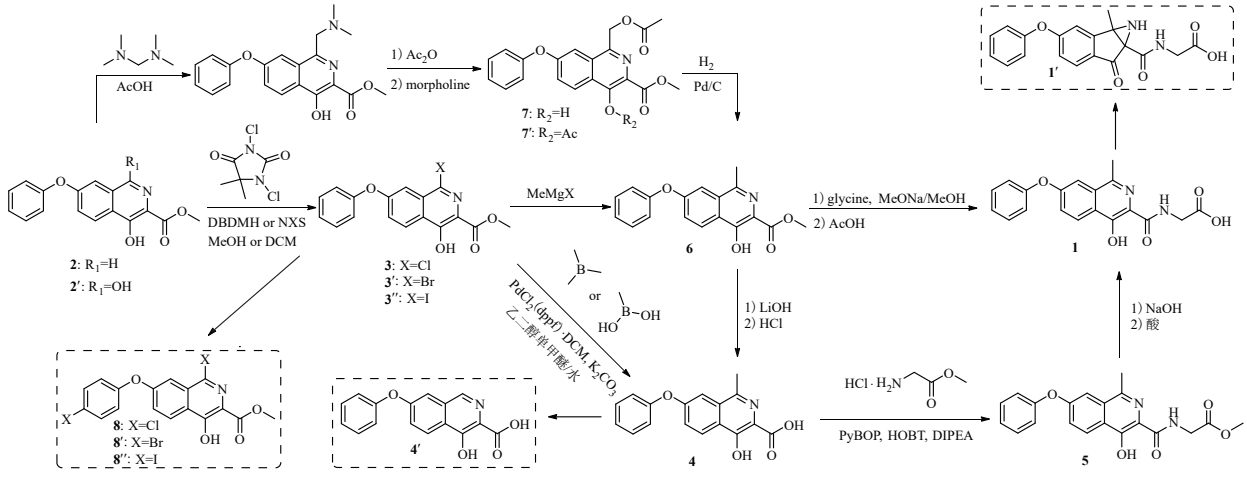


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **1**

升至 60.8%（以 **2** 计）。改进后的工艺操作简便，已经过中试验证，适合工业化生产。

实验部分

1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯（3）

将甲醇（340 kg）、**2**（上海法默生物科技有限公司，99.5%，25.2 kg，84.9 mol）加至反应釜中，氮气保护下，于 －10 ～ －5 ℃分批加入 1,3- 二氯 -5,5- 二甲基海因（北京百灵威科技有限公司，98%，9.4 kg，46.7 mol），加毕回流反应 1 ～ 2 h，通冷媒水降温至 20 ～ 30 ℃，加入纯化水（700 kg）搅拌析晶 1 ～ 2 h，离心过滤，用甲醇（25 kg×2）淋洗，所得滤饼低温减压烘干（控制热水回水温度 70 ～ 75 ℃，真空度 0.080 ～ 0.100 MPa，干燥 8 ～ 10 h）后得白色至灰色固体 **3**（25.2 kg，90.0%），mp 185.3 ～ 189.4 ℃。纯度 >99.9%［HPLC *归一化法*：色谱柱 YMC Triart-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；*流动相* A 为 0.1 mol/L 甲酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—30 min：A 65%—25%，30—45 min：A 25%，45.01—60 min：A 65%）；柱温 30 ℃；检测波长 260 nm；*流速* 1.0 mL/min；进样量 10 μL。**3** 保留时间 23.9 min 左右，其中杂质 **8** 保留时间 26.9 min 左右，含量 0.06%］。mp 185.3 ～ 189.4 ℃；^{1}H NMR（600 MHz, $CDCl_3$）δ: 11.76（s, 1H），8.38（d, *J*=9.00 Hz, 1H），7.64（d, *J*=2.34 Hz, 1H），7.53（dd, *J*=2.46、9.06 Hz, 1H），7.44 ～ 7.47（m, 2H），7.26（tt, *J*=1.02、7.98 Hz, 1H），7.13 ～ 7.15（m, 2H），4.07（s, 3H）；^{13}C NMR（151 MHz, $CDCl_3$）δ: 170.22, 160.69, 156.45, 155.05, 139.73, 131.67, 130.32, 126.20, 125.19, 125.11, 123.36, 120.26, 118.52, 111.48, 53.07；ESI-HRMS（*m/z*）: 330.053 3［M+H］$^+$。

1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸（4）

将乙二醇单甲醚（400 kg）、纯化水（100 kg）加至反应釜中，氮气保护下依次加入 **3**（25.0 kg，75.8 mol）、甲基硼酸（13.6 kg，227.4 mol）、［1,1'- 双（二苯基膦）二茂铁］二氯化钯二氯甲烷络合物（1 250 g）、碳酸钾（31.4 kg，227.4 mol），开蒸汽快速升温至 100 ～ 105 ℃（控制升温过程 <20 min）反应 2 h，反应液用不锈钢网篮过滤器在不低于 70 ℃条件下热压滤，滤饼用乙二醇单甲醚（25 kg×2）淋洗。滤液用浓盐酸调至 pH 2 ～ 3，加入纯化水（500 kg），并于 20 ～ 30 ℃搅拌析晶 1 ～ 2 h。离心过滤，滤饼以四氢呋喃和纯化水（体积比 6.5 ∶ 1，270 L）重结晶，所得滤饼低温减压烘干（控制热水回水温度 70 ～ 75 ℃，真空度 0.080 ～ 0.100 MPa，干燥 18 ～ 20 h）后得白色至灰色固体 **4**（19.1 kg，85.3%），mp 190.2 ～ 192.3 ℃。纯度 >99.7%［HPLC *归一化法*：色谱柱 YMC Triart-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；*流动相* A 为 20 mmol/L 甲酸铵溶液（氨水调至 pH 9.5），B 为乙腈，梯度洗脱（0—25 min：A 80%—65%，25—35 min：A 65%—40%，35—40 min：A 40%，40—50 min：A 80%）；柱温 30 ℃；检测波长 260 nm；*流速* 1.0 mL/min；进样量 10 μL。**4** 保留时间 14.0 min 左右，其中杂质 **4'** 保留时间 15.8 min 左右，含量 0.06%］。mp 190.2 ～ 192.3 ℃；^{1}H NMR（600 MHz, CF_3COOD）δ: 8.27（d, *J*=9.24 Hz, 1H），8.00（dd, *J*=2.28、9.18 Hz, 1H），7.79（d, *J*=2.28 Hz, 1H），7.40 ～ 7.43（m, 2H），7.27（d, *J*=7.50 Hz, 1H），7.06 ～ 7.07（m, 2H），3.13（s, 3H）；^{13}C NMR（151 MHz, CF_3COOD）δ: 167.15, 162.06, 155.68, 147.90, 134.06, 133.29, 133.04, 132.85, 129.19, 128.10, 122.55, 116.53, 114.64, 114.36, 19.54；ESI-HRMS（*m/z*）: 296.092 3［M+H］$^+$。

（1- 甲基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羰基）- 甘氨酸甲酯（5）

将二氯甲烷（250 kg）加至反应釜中，搅拌下依次加入 **4**（18.9 kg，64.0 mol）、甘氨酸甲酯盐酸盐（南京奥普奇医药科技有限公司，99%，9.5 kg，76.8 mol）、PyBOP（天津希恩思生化科技有限公司，99%，40.4 kg，76.8 mol）、HOBT（苏州塔澄生物医药科技有限公司，99.8%，10.4 kg，76.8 mol）、*N*,*N*- 二异丙基乙胺（DIPEA，24.8 kg，192.0 mol），回流反应 2 h，反应液降至室温，分液，有机相依次用纯化水（300 kg）、0.5 mol/L 盐酸（300 kg）、饱和碳酸氢钠溶液（300 kg）、饱和氯化钠溶液（300 kg）洗涤，分液，有机相于 40 ～ 50 ℃减压浓缩至干后用乙酸乙酯和正己烷（质量比 1 ∶ 1，250 kg）重结晶，所

得滤饼低温减压烘干（控制热水回水温度70～75 ℃，真空度0.080～0.100 MPa，干燥8～10 h）后得淡白色至淡黄色固体**5**(20.6 kg，87.8%)，mp 110.1～114.7 ℃。纯度>99.7%［HPLC归一化法：色谱柱 YMC Triart-C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；流动相 A为0.1 mol/L甲酸溶液，B为乙腈，梯度洗脱（0—25 min：A 80%—30%，25—50 min：A 30%）；柱温30 ℃；检测波长260 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。**5**保留时间29.9 min左右，其中原料**4**未检出］。mp 110.1～114.7 ℃；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.21(s, 1H), 9.22(t, *J*=5.58 Hz, 1H), 8.29(d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=2.34 Hz, 1H), 7.53(dd, *J*=2.40、9.00 Hz, 1H), 7.46～7.50(m, 2H), 7.26(tt, *J*=0.90、7.44 Hz, 1H), 7.17～7.19(m, 2H), 4.14(d, *J*=6.24 Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 2.70(s, 3H)；^{13}C NMR(151 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.08, 169.90, 157.84, 155.53, 152.87, 146.99, 131.45, 130.38, 125.26, 124.56, 123.46, 122.42, 119.49, 119.38, 112.13, 51.93, 45.83, 25.93；ESI-HRMS(*m/z*): 367.129 4[M+H]$^+$。

罗沙司他（1）

避光下，将纯化水（100 kg）加至反应釜中，搅拌下加入氢氧化钠（6.7 kg，168.0 mol），搅拌溶清后加入**5**(20.5 kg，56.0 mol)，于40～50 ℃反应2～3 h，反应液降至室温，乙酸乙酯（40 kg×2）洗涤，水相用浓盐酸调至pH 2～3，搅拌析晶1～2 h，离心过滤，滤饼用纯化水（25 kg×2）淋洗，再经低温减压烘干（控制热水回水温度70～75 ℃，真空度0.080～0.100 MPa，干燥8～10 h），得黄绿色**1**粗品（18.8 kg），将粗品用氢氧化钠（2.5 kg，64.0 mol）的纯化水（150 kg）溶液溶解，加入活性炭（940 g），于50～60 ℃搅拌0.5 h，反应液通过十芯钛棒过滤器压滤至D级洁净区中，滤液用乙酸调至pH 4(约7.45 kg)，继续搅拌析晶1～2 h后离心过滤，滤饼用纯化水（25 kg×2）淋洗，再经低温减压烘干（控制热水回水温度70～75 ℃，真空度0.080～0.100 MPa，干燥32～36 h），然后粉碎，用料斗混合机混合、内包，得淡黄绿色固体**1**精制品（17.8 kg，90.2%），纯度>99.9%［HPLC归一化法：色谱柱 YMC Triart-C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；流动相 A为0.1 mol/L甲酸溶液，B为乙腈，梯度洗脱（0—25 min：A 85%—30%，25—50 min：A 30%）；柱温30 ℃；检测波长260 nm；流速1.0 mL/min；进样量10 μL。**1**保留时间15.7 min，其中杂质**1'**未检出］。mp 222.5～226.1 ℃（药品说明书：223.6～225.1 ℃）；^{1}H NMR(600 MHz, DMSO-d_6) δ: 13.30(s, 1H), 12.80(s, 1H), 9.09(t, *J*=6.12 Hz, 1H), 8.28(d, *J*=9.06 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=2.34 Hz, 1H), 7.52(dd, *J*=2.40、9.00 Hz, 1H), 7.46～7.49(m, 2H), 7.25(tt, *J*=1.02、7.44 Hz, 1H), 7.17～7.19(m, 2H), 4.05(d, *J*=6.18 Hz, 2H), 2.70(s, 3H)；^{13}C NMR(151 MHz, DMSO-d_6) δ: 170.79, 169.94, 157.81, 155.55, 152.83, 146.90, 131.42, 130.39, 125.25, 124.56, 123.50, 122.41, 119.51, 119.48, 112.12, 40.65, 21.50；ESI-HRMS(*m/z*): 353.114 0[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] 姜　坤, 甄宜战, 高　冈, 等. 一种罗沙司他的制备方法: 中国, 111393365A [P]. 2020-07-10.

[2] 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.

[3] 方　方, 张金峰, 郭晔堃, 等. 诺德司他合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(10): 1330-1332.

[4] 贾俊豪, 祝士国, 张乃华, 等. 罗沙司他合成路线图解[J]. 山东化工, 2021, **50**(18): 128-130.

[5] 周　峰, 金　华, 郑永勇, 等. 制备Roxadustat中间体的方法: 中国, 106478504A [P]. 2017-03-08.

[6] 孙婷婷. 一种诺得司他的制备方法: 中国, 107698505A [P]. 2018-02-16.

[7] 李素方, 张赓远, 柳天乐, 等. 一种罗沙司他关键中间体及其合成方法: 中国, 109305940A [P]. 2019-02-05.

[8] 李守明, 陈吴七华, 杨　敏, 等. 一种Roxadustat中间体的制备方法: 中国, 109776415A [P]. 2019-05-21.

[9] LEKKALA A R, DAHYABHAI L J, AASEEF M, *et al*. Process for the preparation of roxadustat and its intermediates: WO, 2019106621A1 [P]. 2019-06-06.

[10] 杨满勋, 谢建树, 陆世红, 等. 一种诺得司他的制备方法:

中国, 110272386A [P]. 2019-09-24.
[11] 黄 欢, 黄庆云, 黄庆国, 等. 一种罗沙司他中间体的制备方法: 中国, 111499572A [P]. 2020-08-07.
[12] 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.
[13] 焦 宁, 朱占群, 孙国峰, 等. 一种制备异喹啉酮类化合物的方法: 中国, 112679429A [P]. 2021-04-20.
[14] 张 勇, 王 果, 杨 飞, 等. 一种罗沙司他及其中间体的合成方法和其中间体: 中国, 113816904A [P]. 2021-12-21.
[15] 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.
[16] 王兆举. 诺得司他的制备方法: 中国, 108383787A [P]. 2018-08-10.
[17] 迈克尔·道格拉斯·汤普森, 朴贞玟, 迈克尔·P·阿伦德. 制备异喹啉化合物的方法: 中国, 103435546A [P]. 2013-12-11.
[18] 杨满勋, 刘文丽, 魏宪明, 等. 一种诺得司他的制备方法: 中国, 107954931A [P]. 2018-04-24.
[19] 朱玉成, 赵明礼, 柴雨柱, 等. 异喹啉酮类化合物的制备方法: 中国, 109956901A [P]. 2019-07-02.
[20] 郝明春, 马志清, 霍翔宏, 等. 罗沙司他中间体的制备方法: 中国, 110903242A [P]. 2020-03-24.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息
封三：鲁南厚普制药有限公司
封底：苏州海顺包装材料有限公司
992、1051 页：公益广告