

## • 实验研究 •

## (4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸的合成工艺研究

陈彬<sup>1</sup>, 李飞<sup>1\*</sup>, 陈冬寅<sup>1</sup>, 李靖<sup>2</sup>

1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166

2. 江苏奥赛康药业有限公司, 江苏 南京 211112

**摘要:** 目的 优化(4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸的合成工艺。方法 以 4-羟基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸甲酯和甘氨酸钠为起始原料, 依次经过缩合、酯化、缩合、还原、水解反应得到(4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸。结果 本合成工艺总收率约为 61%。结论 本工艺简化了反应操作条件, 降低了制备成本, 提高了产率, 更适合工业化生产。  
**关键词:** (4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸; 缩合; 酯化; 还原

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)10-2173-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.001

## Synthesis of (4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycine

CHEN Bin<sup>1</sup>, LI Fei<sup>1</sup>, CHEN Dong-yin<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2</sup>

1. Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

2. Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Limited Company, Nanjing 211112, China

**Abstract: Objective** To optimize the synthetic process of (4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycine. **Methods** Taking methyl 4-hydroxy-7-phenoxyisoquinoline-3-carboxylate and sodium glycinate as the starting material, target compound is prepared by condensation, esterification, condensation, reduction and hydrolysis reaction. **Results** The total yield of this synthesis process is about 61%. **Conclusion** The process simplifies the experimental reaction operating conditions, reduces the preparation cost, improves the yield, and is more suitable for industrial production.

**Key words:** (4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycine; condensation; esterification; reduction reaction

罗沙司他胶囊(商品名爱瑞卓)是首个在中国获批上市的肾性贫血口服新药,用于慢性肾脏病透析患者的贫血治疗<sup>[1-8]</sup>。(4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸是罗沙司他的重要中间体之一,其合成有两条路线,第1条路线为:以酪氨酸为起始原料,经酯化、醚化得到 2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)丙酸酯,在酸性条件下与乙醛环化制得 1-甲基-3-甲酸酯-7-苯氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉,再经脱氢、氧化重排制得 1-甲基-3-甲酸酯-4-羟基-7-苯氧基异喹啉,最后与甘氨酸在缚酸剂作用下酰化制得目标化合物<sup>[9]</sup>。第2条路线为:以 3-溴代苯乙酮为起始原料,经缩合、硼氢化钠还原制得 1-(3-苯氧基苯基)乙胺,再在酸性条件下与酮基丙二酸酯反应制得中间体 2-(1-(3-苯氧基苯基)乙基亚胺基)丙二酸二酯,再

经碱缩合、环合制得 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸酯,最后经缩合制得目标化合物<sup>[10]</sup>。本实验以 4-羟基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸甲酯和甘氨酸钠为起始原料,经过缩合、酯化、缩合、还原、水解得到目标化合物,合成路线见图 1。此工艺简化了反应操作条件,降低了制备成本,提高了产率,更适合工业化生产。

### 1 仪器与试剂

JY10002 电子天平(上海良平仪器仪表有限公司); DF-101s 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司)。

4-羟基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸甲酯(质量分数 98%,江苏威凯尔医药科技有限公司),其他试剂均为市售分析纯。

收稿日期: 2022-05-05

作者简介: 陈彬(1998—),男,药学专业硕士研究生,研究方向为新药研发。E-mail: 18357930852@163.com

\*通信作者: 李飞(1965—),男,副教授,博士,研究方向为脑血管药物以及脑靶向药物。E-mail: kldlf@njmu.edu.cn

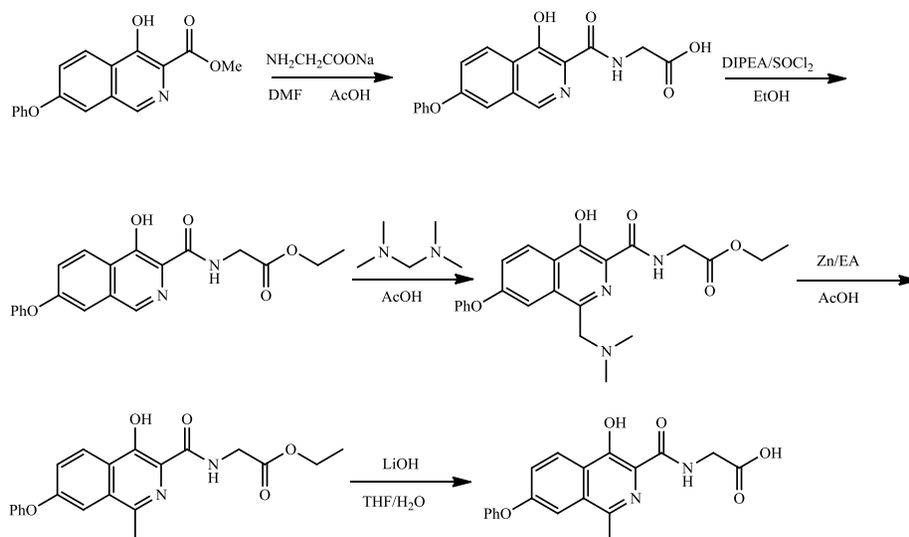


图 1 (4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸的合成路线

Fig. 1 Synthesis of (4-hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinoline-3-carbonyl) glycine

## 2 合成方法

### 2.1 (4-羟基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸的制备

向 5 L 反应瓶中, 加入 4-羟基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸甲酯 (100 g, 1.00 eq) 和 DMF (800 mL), 加热至 (70±5) °C 溶清后, 加入甘氨酸钠 (98 g, 3.00 eq), 继续升温至 (100±5) °C, 搅拌反应 3 h; 降内温至 50 °C 以下, 加入甲醇 (400 mL), 继续搅拌降温, 控内温 (25±5) °C 析晶 0.5 h, 抽滤得滤饼; 将所得滤饼转移至原反应瓶中, 加入 3 L 纯化水, 加热升温至 (70±5) °C, 待体系溶清后, 滴加 50% 冰乙酸 (120 g, 3.00 eq), 滴加过程中控内温 (60~75 °C), 滴加完毕保温 0.5 h, 后降温, 在 (25±5) °C 搅拌 1 h, 抽滤, 用纯化水洗涤滤饼, (60±5) °C 真空干燥 12 h, 得化合物 **1** (109 g, 收率 95.37%)。熔点: 215.13 °C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.58 (s, 1H), 12.78 (br, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*<sub>1</sub>=2.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=9.1 Hz, 1H), 7.48~7.54 (m, 3H), 7.29 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.04 (d, *J*=6.1 Hz, 2H)。与文献报道<sup>[1]</sup>数据一致。

### 2.2 (4-羟基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸乙酯的制备

向 5 L 反应瓶中, 依次加入化合物 **1** (109 g, 1.00 eq)、DIPEA (50 g, 1.20 eq) 和乙醇 (1 090 mL), 控温 0~25 °C, 滴加 SOCl<sub>2</sub> (46 g, 1.20 eq), 滴毕, 维持 0~25 °C 搅拌 0.5 h, 升温至 60~70 °C (有溶清后, 固体又析出现象), 搅拌反应 2 h; 然后降至

内温 0~25 °C 滴加纯化水 (218 g), 固体变松散, 滴毕, 继续降温至 0~10 °C; 滴加 0.5 mol/L 氢氧化钠溶液, 调 pH 值至 7~8 为止, 加毕, 维持 0~10 °C 搅拌 1 h, 抽滤, 纯化水淋洗滤饼, (60±5) °C 真空干燥 15 h, 得化合物 **2** (112 g, 收率 96.61%)。熔点: 99.23 °C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.50 (s, 1H), 9.42 (t, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*<sub>1</sub>=2.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=6.7 Hz, 1H), 7.49~7.54 (m, 3H), 7.29 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.10~4.18 (m, 4H), 1.22 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)。

### 2.3 [1-(二甲基)甲基-4-羟基-7-苯氧异喹啉-3-羰基]甘氨酸乙酯的制备

向 5 L 反应瓶中, 加入化合物 **2** (112 g, 1.00 eq) 和冰乙酸 (224 g, 12.20 eq), 氮气保护, 控制温度 15~30 °C, 滴加四甲基甲烷二胺 (63 g, 2.00 eq), 滴毕, 升温至 60~70 °C, 搅拌 4 h, 降温至 15~25 °C, 滴加纯化水 (1 120 mL), 滴毕后继续降温至 0~15 °C; 滴加 2.6 mol/L 氢氧化钠水溶液 1 120 mL, 滴毕, 加入醋酸乙酯 (1 120 mL), 搅拌、静置、分液; 用醋酸乙酯 (560 mL) 重复以上操作, 再提取 1 次, 合并有机相, 水洗; 向醋酸乙酯体系中加入 DMF (560 mL), 在 40~50 °C 下浓缩至无明显液滴溢出, 滴加纯化水 (2 800 mL), 滴毕, 降温至 (15±5) °C 析晶 1 h, 抽滤, 水洗滤饼。50 °C 真空干燥 20 h 得化合物 **3** (108 g, 收率 83.42%)。熔点: 114.03 °C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 13.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=9.0

Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.48~7.55 (m, 3H), 7.28 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.13~4.19 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.23 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

#### 2.4 (4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸乙酯的制备

向5 L反应瓶中,加入化合物3 (108 g, 1.00 eq)、醋酸乙酯 (648 mL) 和锌粉 (334 g, 20.00 eq),快速搅拌,控温15~30℃滴加冰乙酸 (613 g, 40.00 eq,滴加过程中锌粉会沉底,需要加快搅拌打散结块),加毕搅拌30 min (根据锌粉是否沉底状态,适当延长搅拌时间,最长1 h),加热控温40~55℃反应 (反应升温到40℃时候,会有引发现象,温度会超过50℃,引发后主要控温还是40~50℃),反应12~20 h; TLC 监控反应结束后,加醋酸乙酯 (864 mL) 保温搅拌30 min,热抽滤,少量醋酸乙酯洗涤,滤过完,再用DMF (432 mL)、醋酸乙酯 (432 mL) 在(45±5)℃下打浆锌粉滤饼,打浆0.5 h后抽滤,合并有机相 (有机相提前保温35~45℃),向有机相中加入3.5%盐酸水溶液 (1 080 g),搅拌10 min后静置10 min分层,控温(35±10)℃,分出水相,再用醋酸乙酯 (648 mL) 反萃水相,合并有机相,然后用10%氯化钠水溶液 (1 080 mL) 洗1次,得有机相,再用7.4%碳酸氢钠水溶液 (2 700 mL) 洗有机相1次,得有机相,同时加入DMF (540 mL) 减压浓缩至无明显液滴溢出,除去醋酸乙酯 (40~50℃),再加热浓缩液至(55±5)℃,搅拌溶清,滴加水 (3 240 mL),滴毕,降温至(10±5)℃搅拌析晶2 h,抽滤,大量水洗,所得滤饼(60±5)℃干燥12 h,得化合物4 (85 g, 收率87.63%)。熔点: 139.26℃。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.23 (s, 1H), 9.21 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.47~7.56 (m, 3H), 7.26 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.12~4.19 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.22 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。与文献报道<sup>[12]</sup>数据一致。

#### 2.5 (4-羟基-1-甲基-7-苯氧异喹啉-3-羰基)甘氨酸的制备

向3 L反应瓶中,加入化合物4 (85 g, 1.00 eq)、氢氧化锂一水合物 (19 g, 2.00 eq) 和水 (1 700 mL),加热(50±5)℃反应5 h,反应结束后用醋酸乙酯萃取2次,萃取结束后将水相加热控温

(60±5)℃,滴加20%醋酸水溶液 (130 g) 至pH 5~6,滴加结束后(60±5)℃搅拌2 h,降温,(25±5)℃析晶1 h,抽滤,水洗滤饼(60±5)℃干燥12 h,得目标化合物 (71 g, 收率90.18%)。熔点: 225.31℃。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.32 (s, 1H), 12.78 (br, 1H), 9.10 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.47~7.55 (m, 3H), 7.26 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.71 (s, 3H)。与文献报道<sup>[11]</sup>数据一致。

本合成工艺总收率约为61%,文献已报道的总收率为20%<sup>[9]</sup>、50%<sup>[10]</sup>。

### 3 讨论

文献报道<sup>[9]</sup>中合成路线第1步涉及到170℃高温反应,第4步异喹啉环上4-位羟基的引入采用双氧水氧化法,工业化生产过程中具有较大的安全隐患;第1步醚化酚羟基引入苯基过程中,易产生氨基取代副产物,给纯化带来困难;工艺总收率只有20%,原料利用率不高,成本较高不利于工业化大生产。文献报道<sup>[10]</sup>中合成路线第2步1-(3-苯氧基苯基)乙胺的制备用到易致爆试剂硼氢化钠,第4步4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-3-异喹啉羧酸乙酯的制备涉及到220℃高温成环反应,若为甲酯,对应190℃成环,放大生产均存在较大风险,且原料酮基丙二酸乙酯、酮基丙二酸甲酯的价格昂贵,提供厂家比较少,均不利于工业化放大生产。

本实验所采用的新合成工艺省去了易致爆试剂的使用,采用锌粉还原,优化了反应工艺,并且提高了产物收率。此外,本实验各步所使用的试剂均为常规试剂,绿色环保;反应条件温和、安全,便于控制,该工艺适合工业化制备,对今后的工业化研究具有重要的参考价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 修订版) [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.
- [2] Li Y, Shi H, Wang W M, *et al.* Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease [J]. *Medicine*, 2016, 95(24): e3872.
- [3] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study [J]. *Lancet Glob*

- Health*, 2016, 4(5): e307-e319.
- [4] Yano Y, Fujimoto S, Asahi K, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China [J]. *Lancet*, 2012, 380(9838): 214.
- [5] Francesco L, Steven F, Geoffrey A, *et al.* Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(3): 187-199.
- [6] Gupta N, Wish J B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: A potential new treatment for anemia in patients with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 815-826.
- [7] Provenzano R, Besarab A, Sun C H, *et al.* Oral hypoxia-inducible factors prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(6): 982- 991.
- [8] Martin E R, Smith M T, Maroni B J, *et al.* Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(5): 380-388.
- [9] 许学农. 诺德司他的制备方法: 中国, 201510299804 [P]. 2015-09-09.
- [10] 周峰, 金华, 郑永勇, 等. 制备 Roxadustat 中间体的方法: 中国, 201610871251 [P]. 2017-03-08.
- [11] 焦宁, 朱占群, 宋彦彬, 等. 一种异喹啉酮类化合物的制备方法: 中国, 202010027432.7 [P]. 2020-07-16.
- [12] БАЛАБАНЬЯН, Вадим Юрьевич, ладимир Викторович. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РОКСАДУСТАТА: Russi, WO 2021/020998A1 [P]. 2021-04-02.

【责任编辑 解学星】