

金属参与的化学合成原料药元素杂质来源浅析

王宏亮

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

摘要: 元素杂质是关乎药品质量重要的因素之一。合理控制药品中元素杂质也成为了业界关注的重点。国际人用药物注册技术协调会(ICH) Q3D明确了药品中可能残留的元素杂质的类型及其限度, 这也为药品的开发和生产指明了方向。然而, 元素杂质种类繁多, 向药物中引入途径复杂, 这为科学评估药品中元素杂质的安全性带了极大挑战。在众多的元素杂质引入途径中, 原料药的制备工艺可能使用多种类型金属催化剂或无机试剂, 这无疑是造成药品中元素杂质残留最为重要的影响因素。因此全面认识和理解不同元素以何种形式参与原料药的生产是科学控制元素杂质的关键。按照ICH Q3D汇总的3类元素杂质为序, 介绍了不同金属在原料药合成中参与的反应。同时, 建议将“质量源于设计”理念植入到原料药的生产工艺中, 确保元素杂质水平符合《中国药典》和指导原则要求。

关键词: 元素杂质; 原料药制备; 金属参与反应; 质量源于设计; 质量控制

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)12-2689-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.12.026

Analysis on source of elemental impurities in synthetic drug substances with metal participation

WANG Hongliang

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Abstract: The elemental impurities are closely associated with the quality of drugs. Control of the elemental impurities has become one of the focuses of attention for industry. ICH Q3D guidance had determined the types of the elemental impurities and corresponding limits. This also points out the direction for the development and production of drug. Although, due to the wide varieties and complex of introduction way, it is with great challenge for scientifically estimating the safety of the elemental impurities. Among all introduction ways, different metal catalysts and inorganic reagents were often used in the production of drugs. This is undoubtedly vital factor resulting in the elemental impurities residue. Therefore, the key for scientifically controlling the elemental impurities is that comprehensive understand and know their participation modes in drugs production. According to the three types of the elemental impurities ICH Q3D summarized, this paper introduced the metal-mediated reactions in the process of drug synthesis. Meanwhile, it is recommended that the concept of "Quality by Design" be implanted into the production process of the drug substance to ensure that the level of elemental impurities meets the requirements of the Pharmacopoeia of the People's Republic of China and guidelines.

Key words: elemental impurities; synthetic drug substances; metal-mediated reactions; quality by design; quality control

药物中的元素杂质是影响药物质量的关键因素之一。因此, 针对原料药、辅料、药物制剂以及生产过程中可能引入的元素杂质制定合理的限度是非常必要的。国际人用药物注册技术协调会(ICH) ICH Q3D针对元素杂质的控制策略和可接受限度制定了明确的要求。ICH Q3D适用于新制剂和含已有原料药的新制剂。应注意的是该指导原则不

适用于中药制剂、放射性药物、疫苗、细胞代谢物、DNA产品、全血、细胞血组分、透析液, 也不适用于临床研究开发阶段所使用的制剂^[1]。

ICH Q3D主要是针对药品中元素杂质的评估及制定合理控制策略而制定的指南。它为口服、注射以及吸入制剂中可能残留的多个元素杂质建立了允许日暴露量(PDE)。根据元素的PDE及其在

收稿日期: 2023-10-07

第一作者: 王宏亮, 男, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wanghl@cde.org.cn

药物中出现的可能性,将元素杂质分为3类(表1),旨在将风险评估聚焦于那些毒性大并且在药物中极有可能出现的元素。

ICH Q3D 明确指出,元素杂质来源较为广泛,存在非有意添加和有意添加2种可能。在非有意添加情况下,药物生产中所使用的原料(试剂和原料药所用原料)、水或辅料(稳定剂、填充剂、粘合剂、颜料等)中均可以引入元素杂质,如As、Cd、Hg、Ni、Pb等元素;此外,生产设备,如混合罐、过滤器和灌装线等均可能引入诸如Cr、Cu、Mo、Ni、V等元素杂质;再者就是包装系统可能浸出的元素杂质。

与之对应,有意添加途径包括原料药、辅料和其他药物组分所有生产环节中有意添加的元素。在有意添加的所有环节中,原料药的制备会有意添加不同类型的催化剂和无机试剂,因此全面认识和理解不同元素以何种形式参与原料药的合成是元素杂质安全评估必须关注的重要环节。

本文主要针对金属参与的化学原料药合成工艺中的元素杂质问题进行综述,以便于对不同元素杂质的残留和控制全面了解,从而更好地控制元素杂质的引入。按照ICH Q3D所列出的元素杂质的分类为序,对在化学原料制备中所涉及到的金属参

与的反应进行详细阐述。

1 1类元素(As、Cd、Hg、Pb)

元素As、Cd、Hg和Pb是对人体有害的毒素。在ICH Q3D中,1类元素的PDE要求最为严格,在药物生产中应限制使用或禁用。鉴于它们的毒性,4种元素的所有潜在来源以及给药途径都需要进行风险评估。根据风险评估的结果确定那些可能需要额外控制的组分,在某些情况下额外控制可能包括对1类元素进行检测。

鉴于此,在药物生产的所有环节,1类元素的使用以及残留检测对于合理控制此类元素杂质均很重要。因此,针对最初使用1类元素进行原料药的制备方法,大部分进行了制备工艺的优化,以尽可能规避相关的风险评估研究。如在炔诺酮早期的合成中,以醋酸去氢表雄酮为起始物料经转化得到化合物1,先使用次氯酸钙氯代,之后用四醋酸铅[Pb(OAc)₄]氧化醚化环合得到化合物2^[2]。优化工艺之后,该步骤以氯代琥珀酰亚胺(NCS)和碘作为氧化剂(图1),成功地避免了铅的使用^[3]。

2 2类元素

这类元素通常被认为是给药途径依赖型的人体毒素。根据它们出现在药物中的相对可能性,进

表1 元素杂质分类及在不同给药途径下的PDE

Table 1 Classification of elemental impurities and PDE under different administration routes

元素	类别	PDE/($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)		
		口服	注射	吸入
镉(Cd)	1	5	2	2
铅(Pb)	1	5	5	5
砷(As)	1	15	15	2
汞(Hg)	1	30	3	1
钴(Co)	2A	50	5	3
钒(V)	2A	100	10	1
镍(Ni)	2A	200	20	5
铊(Tl)	2B	8	8	8
金(Au)	2B	100	100	1
钯(Pd)、铱(Ir)、锇(Os)、铑(Rh)、钌(Ru)、铂(Pt)	2B	100	10	1
硒(Se)	2B	150	80	130
银(Ag)	2B	150	10	7
锂(Li)	3	550	250	25
锑(Sb)	3	1 200	90	20
钡(Ba)	3	1 400	700	300
钼(Mo)	3	3 000	1 500	10
铜(Cu)	3	3 000	300	30
锡(Sn)	3	6 000	600	60
铬(Cr)	3	11 000	1 100	3

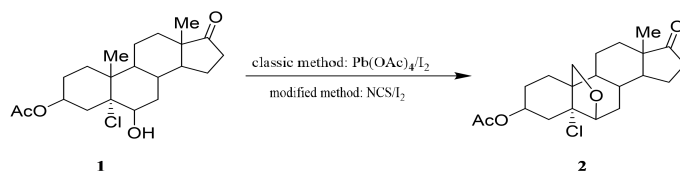


图1 炔诺酮的合成工艺

Fig. 1 Synthesis of norethisterone

一步分成2A和2B亚类。

2.1 2A类元素

2A类元素出现在药物中的相对可能性高,相较于1类元素,2类元素所涉及到的反应类型也较多,此类杂质有意添加的可能性也较高。因此对所有潜在元素杂质来源以及给药途径都需要进行风险评估。2A类元素包括Co、Ni和V。

2.1.1 元素Co 在盐酸吡格列酮的制备(图2)中,缩合酮的还原常使用钯炭,反应条件需要高压加氢。为了保证生产安全,改进后的工艺以氯化钴/还原剂的体系替代了催化加氢的方法,大大降低了生产风险。与此同时,也增加了原料药中钴离子残留风险^[4]。

在维加巴因的合成方法开发中,Paul等^[5]利用手性钴配体对起始物料消旋的环氧化物进行水解动力拆分,以98%的ee值(对映体过量)获得手性中间体化合物6(图3)。

2.1.2 元素V 元素V在原料药制备中,更多的是参与氧化反应。在抗结核药物异烟肼的制备(图4)中,起始物料4-甲基吡啶在氧化钒的催化下,经氧气氧化生成关键中间体异烟酸(化合物8)^[6]。

Proteolix公司报道^[7]的卡非佐米的合成中,在构建亮氨酸环氧酮中间体时,开发人员利用过氧化叔丁醇/ $\text{VO}(\text{acac})_2$ 体系进行氧化,高收率高光学纯度的获得了目标分子化合物10(图5)。

蛋白酶抑制剂可比司他临床用于抗艾滋病药物增强剂。其中吉利德的原研路线(图6)中,利用 $\text{VCl}_3(\text{THF})_3$ 催化,将两分子Cbz-保护的苯丙氨酸通过自由基偶联生成双羟基偶联产物。在此反应中,低价态的钒发挥的是类似还原剂的作用,通过单电子转移获取醛的自由基负离子从而得到双分子偶联产物12^[8]。

2.1.3 元素Ni 与上述2个2A类元素相比,元素Ni在原料药合成中的应用更为广泛。首先,作为氢化反应的催化剂,雷尼镍常用于API的合成之中。如:在镇痛药芬太尼(图7),以及血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂马来酸依那普利的合成(图8)中,常使用雷尼镍将亚胺中间体还原为仲胺^[9-10]。

在吉利德公司报道的奥司他韦中试路线(图9)中,使用雷尼镍为催化剂,氢气还原叠氮基团得到游离的奥司他韦(18),再与磷酸成盐即得奥司他韦^[11]。

此外,Ni参与的Nozaki-Hiyama-Kishi(NHK)反应也可以用于某些API的合成。在特苯那嗪的合成方面,美通用电气公司的研究团队所开发的工艺路线(图10)中,利用条件温和的NHK反应,在中间体20上成功引入取代的烯基基团^[12]。

在抗肿瘤药物甲磺酸艾日布林的合成(图11)中,也应用了NHK反应。中间体醛即是利用此反应与烯基溴偶联成功制备了关键中间体22^[13]。

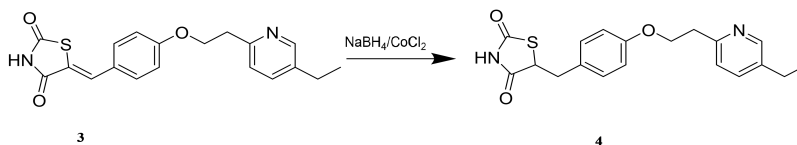


图2 盐酸吡格列酮的合成工艺

Fig. 2 Synthesis of pioglitazone hydrochloride

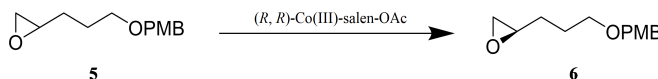


图3 维加巴因的合成工艺

Fig. 3 Synthesis process of vegabain

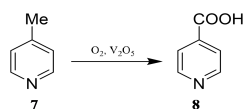


图4 异烟肼的合成工艺

Fig. 4 Synthesis process of isoniazid

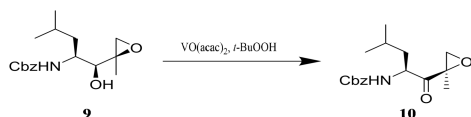


图5 卡非佐米的合成工艺

Fig. 5 Synthesis process of carfilzomib

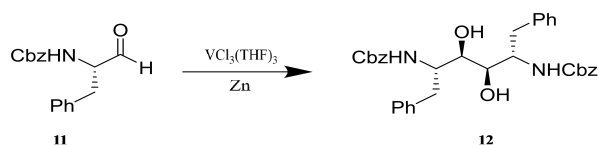


图6 可比司他的合成工艺

Fig. 6 Synthesis process of cobicistat

2.2 2B类元素

2B类元素种类较多。其中Au、Tl、Ir和Se在API的制备中应用较少,在本文中不做介绍。

2.2.1 元素Pt、Rh、Ru此3种元素在原料药的合成中基本上用作催化剂。其中,铂常以铂-炭及氧化铂用于氢化还原反应中。在抗病毒药物达沙布韦合

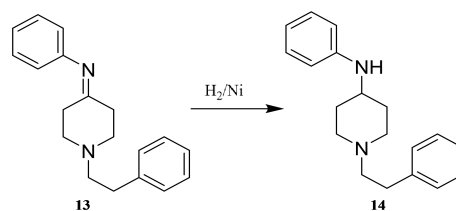


图7 芬太尼的合成工艺

Fig. 7 Synthesis process of fentanyl

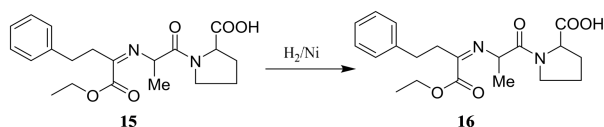


图8 马来酸依那普利的合成工艺

Fig. 8 Synthesis process of enalapril maleate

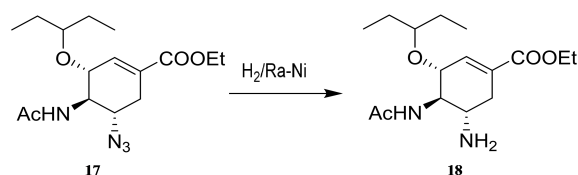


图9 奥司他韦的合成工艺

Fig. 9 Synthesis process of oseltamivir

成中,雅培公司所报道的合成路线(图12)使用5%铂-炭在室温下氢化还原中间体24,以100%的收率制得了硝基还原产物,此条件下,也避免了脱溴副反应的发生^[14]。

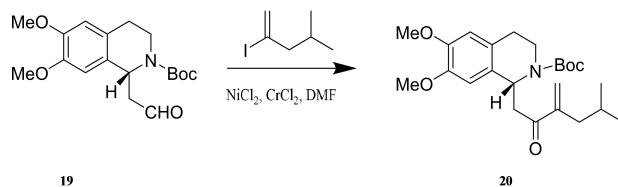


图10 特苯那嗪的合成工艺

Fig. 10 Synthesis process of tetrabenazine

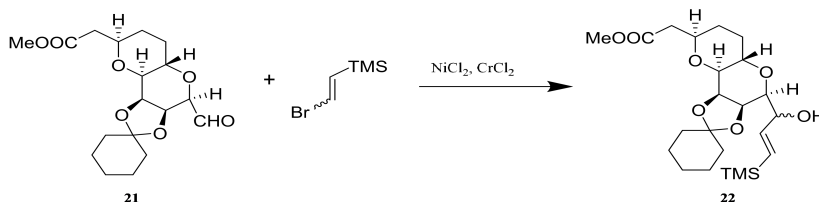


图11 甲磺酸艾日布林的合成工艺

Fig. 11 Synthesis process of arebrine mesylate

另外抗艾滋病药物艾姆伯韦的合成中也使用了铂催化剂。艾伯维公司的制备方法(图13)中,利用氧化铂为催化剂,氢气同时还原了中间体25中的双硝基^[15]。

与铂催化剂相似,铑催化剂也多用于氢化还原

反应中。辉瑞公司报道的托法替尼合成方法(图14)中,以Rh(1, 5-c-octadiene)₂Otf为催化剂,利用氢气将N-苄基吡啶中间体对映选择性还原得到中间体28^[16]。

在β2-受体激动剂奥达特罗的原研路线(图15)

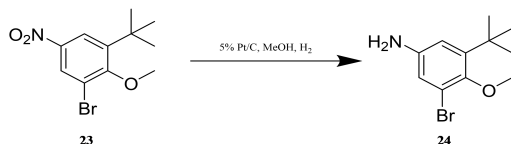


图12 达沙布韦的合成工艺

Fig. 12 Synthesis process of dasabuvir

中,勃林格殷格翰公司使用Rh/C选择性还原中间体29中的硝基,而对苯基和羰基未产生影响^[17]。

以钌作为核心金属的Grubbs催化剂常用于双键的构建,随着研究的深入,其底物适用性范围越来越宽,也逐渐受到制药行业的青睐。白血病治疗药物高三尖杉酯碱主要从粗榧类植物中提取,但是目前该类植物日渐减少,已成保护对象,因此从植物中提取该品种已不可行。鉴于其复杂的结构,全合成策略也非最优选择。因此,目前该品种主要是以高三尖杉碱为原料进行半合成获取。在Gin等^[18]报道的半合成路线(图16)中,利用Grubbs II代催化剂,通过分子间偶联,得到了产物32。

抗丙型肝炎病毒药物司美匹韦结构中含有14元含烯大环。而以Grubbs催化剂催化的烯烃复分解反应是构建此类大环的理想策略。Tibotec公司的Simmen等^[19]利用汇聚合成路线(图17),在最后一步通过Hoveyda-Grubbs催化剂成功催化烯烃复分解反应制备了司美匹韦34。

此外,氯化钌(RuCl_3)常与高碘酸或者高碘酸钠合用,将双键氧化为双羟基化之后氧化断键生成醛。如:在头孢洛林酯噻嗪环的合成(图18)中,Takeda公司以青霉素为起始物料,在扣环原料的合成中,利用氯化钌/高碘酸配伍得到了关键中间体36^[20]。

抗病毒药物马拉维若的制备也应用了氯化钌。波士顿大学的研究小组以4步简洁地完成了其合成。二氟环己基片段由烯键转化为醛基化合物38的反应(图19)中便使用了氯化钌和高碘酸钠的配伍^[21]。

2.2.2 元素Os 在原料药合成中,Os常以 OsO_4 的形式使用。其是氧化双键成双羟基的最重要的策

略。在阿斯利康开发的抗血小板聚集抑制剂替格瑞洛的工艺开发(图20)中,利用 NMO/OsO_4 体系对中间体39的双键进行氧化,得到双羟基化产物40^[22]。

在抗真菌药物卢立康唑的合成中,日本农药株式会社改进了之前的制备方法,用手性钨配合物对起始物料二氯苯乙烯中的烯基进行双羟基化反应(图21),并得到了(S)-构型的产物42^[23]。

2.2.3 元素Ag 在原料药合成中银的使用频率较低。代表性的例子为在布洛芬的早期制备(图22)中,通过Darzens方法制备得到的醛基中间体后,随后即利用硝酸银将醛基氧化为羧酸得到目标分子44^[24]。

2.2.4 元素Pd 元素Pd在原料合成中是使用频率较高的一类金属离子。如:催化氢化反应、偶联反应、氨化反应等均可能使用含有钯的催化剂。因此,金属Pd也成为了原料药中残留可能性较高的元素杂质之一。

①Pd/C还原反应 Pd/C催化的还原反应在有机合成中是最为常见的还原反应类型。由于此类型的还原原料为气体,且还原效率较高可以达到较为理想的还原转化率。因此Pd/C催化还原在原料药的生产中受到了大多数生产企业的青睐。

用于预防过敏性结膜炎引起的瘙痒的药物阿卡他定的合成(图23)中,中间体45结构中的双键就利用了Pd/C催化还原将其结构中的双键转化为了饱和碳碳单键(中间体46)^[25]。

除了对于双键能够高效还原之外,Pd/C催化体系还可以用于其他官能团的还原。如: Celgene公司报道的磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂阿普斯特的合成(图24)中,在379.225 kPa(55 psi)条件下,通过Pd/C催化高效地将3-硝基邻苯二甲酸47还原为氨基产物48^[26]。

此外,针对一些官能团的脱除中,Pd/C催化体系也可发挥理想的效果。选择性雌激素受体调节剂巴多昔芬的原研路线中,在最后一步脱除苄基保护的反应(图25)中,Reddy^[27]实验室研究人员利用

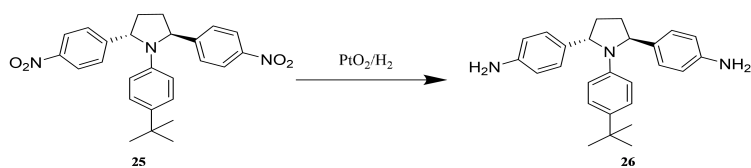


图13 艾姆伯韦的合成工艺

Fig. 13 Synthesis process of embobvir

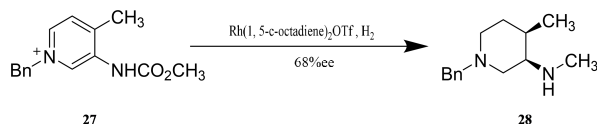


图14 托法替尼的合成工艺

Fig. 14 Synthesis process of tofacitinib

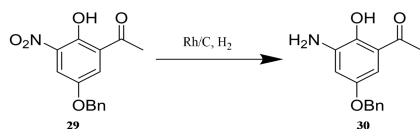


图15 奥达特罗的合成工艺

Fig. 15 Synthesis process of olodaterol

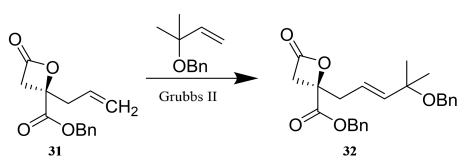


图16 高三尖杉酯碱的合成工艺

Fig. 16 Synthesis process of homoharringtonine

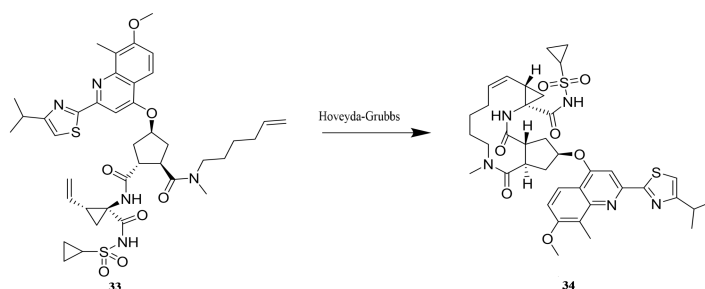


图17 司美匹韦的合成工艺

Fig. 17 Synthesis process of simeprevir

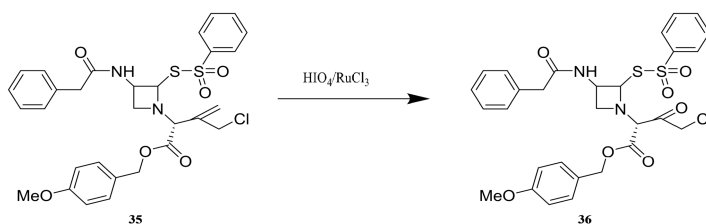


图18 头孢洛林酯的合成工艺

Fig. 18 Synthesis process of ceftaroline fosamil



图19 马拉维若的合成工艺

Fig. 19 Synthesis process of maraviroc

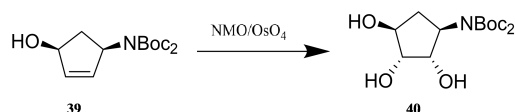


图20 替格瑞洛的合成工艺

Fig. 20 Synthesis process of ticagrelor

Pd/C 成功脱除了 2 个苄基保护基团得到了目标分子。

②Pd 催化偶联反应 Pd 催化的偶联反应种类较多,其已经成为构建碳-碳键较为有效和实用的方法。因此,Pd 催化的偶联反应在原料药的生产中应用也较多。在雄激素抵抗的前列腺癌治疗药物醋酸阿比特龙的合成(图26)中,将碘代中间体 49 和二乙基(3-吡啶基)硼烷在 Pd(PPh₃)₄ 催化下,经 Suzuki 偶联即可得到目标分子 50^[28]。

阿西替尼主要用于其他系统治疗无效的晚期肾癌。原研辉瑞公司的路线(图27)中2次用到了钯偶联催化反应,即Migita偶联和 Heck 偶联反应。且该工艺路线规模可批次生产 28 kg 的目标分子^[29]。

3 3类元素

相较 1 和 2 类元素,对于 3 类元素的控制限度较为宽松。在此类元素中,Li 和 Cr 在原料合成中较为常见,因此主要介绍 2 种元素参与的反应。

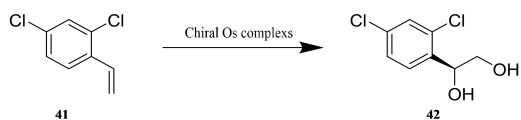


图21 卢立康唑的合成工艺

Fig. 21 Synthesis process of luliconazole

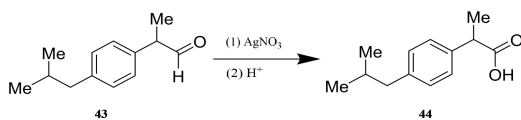


图22 布洛芬的合成工艺

Fig. 22 Synthesis process of ibuprofen

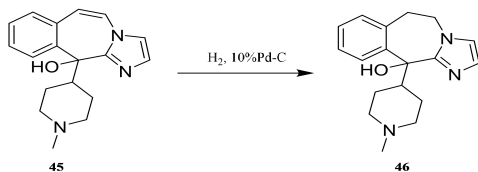


图23 阿卡他定的合成工艺

Fig. 23 Synthesis process of alcaftadine

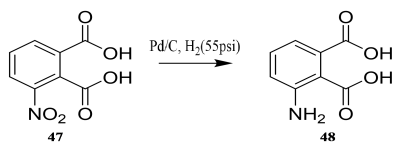


图24 阿普斯特的合成工艺

Fig. 24 Synthesis process of apremilast

3.1 元素Li

元素Li在原料药合成中较为常见,较多的有机碱外界阳离子多为Li,如:LDA、LHMDS、LiAlH₄、丁基锂试剂、BINAL-H、LDBB、LiTMP等。由此可见,

Li组成的相关试剂是原料合成中较为重要的合成物料^[30]。

3.2 元素Cr

在镍元素中已经介绍了其参与的NHK反应,作为重要的共催化组分,氯化铬也是NHK不可缺少的元素(代表性的例子已在镍元素部分列举)。此外,铬组成的PCC或者PDC氧化剂在原料药合成中也见使用^[30]。

4 元素杂质的去除方法

上述的金属参与的原料药制备工艺中,反应类型多集中于还原反应、氧化反应、偶联反应、格氏反应等类型。在这些反应中所使用的金属物料的添加量有较大差别,如某些氧化反应或者格氏反应所需的金属物料需要当量投料,而在还原反应中或者偶联反应中则为催化量的投料。投料量的不同也会导致元素杂质残留的程度有明显差别。与此同时,金属物料的溶解度也有较大差别,如钯碳催化剂溶解性较差,这种非均相催化的金属催化剂可以通过简单地过滤方式大部分去除。然而,均相金属催化剂在体系中溶解度好,去除难度相对更高。工艺生产中常使用的萃取和结晶纯化方法对于有效去除金属残留并不总能成功,实验室中常用的色谱纯化法对于工艺开发来说过于昂贵而且耗时较多。此时,配体螯合方法可能较好地去除元素杂质。在此,针对实用的元素杂质去除方法进行总结。

4.1 吸附法

吸附法具有成本低、稳定性好等优点,是较为常用的元素杂质去除方法。该方法常用活性炭进

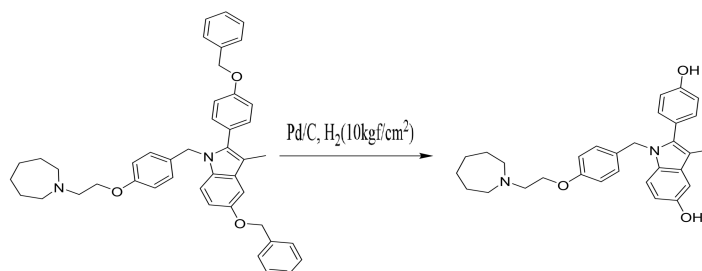


图25 巴多昔芬的合成工艺

Fig. 25 Synthesis of bazedoxifene

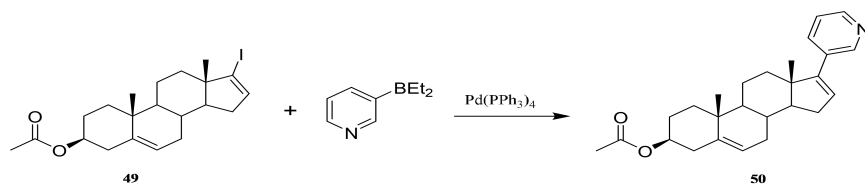


图26 醋酸阿比特龙的合成工艺

Fig. 26 Synthesis process of abiraterone acetate

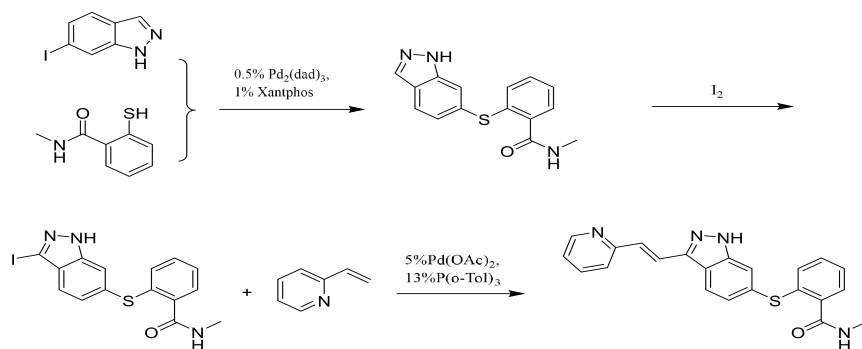


图27 阿西替尼的合成工艺
Fig. 27 Synthesis process of axitinib

行杂质吸附和脱色。活性炭吸附剂具有多孔结构、高比表面积以及不同的表面官能团(包括羧基、羰基)等特点而广泛用于去除元素杂质。Fiol等^[31]研究发现活性炭对于 Pb^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Cd^{2+} 等元素杂质去除能力较为明确。研究进一步证实极性溶剂有利于吸附,黏性溶剂会减慢极性分子进入活性炭,同时还要注意活性炭吸附时溶剂的pH值的变化,活性炭吸附时基于负载平衡的吸附,因此还要保证足够的时间。在原料合成中所使用的金属物料多样,为了尽可能降低原料药生产成本,重金属选择性吸附对不可再生金属资源的回收利用也同样具有重要实际价值。近些年针对选择性吸附剂研究逐渐开展。这也为吸附法去除元素杂质开辟了更大的潜力和更为广阔的应用前景。

4.2 配体螯合法

吸附法在去除元素杂质方面虽然具有一定的优势,但是并非所有的杂质均可以通过此方法有效去除。因此,开发高效的去除原料药中元素杂质并使其符合药典及相关指导原则限度要求是一项复杂而又极具挑战的工作。配体螯合法对于吸附法不能有效去除的元素杂质起到了方法上的补充作用。对于诸如Pd、Cd、Pb、Fe等元素均能发挥明显去除效果。活性炭吸附法对于原料药中的Pd基本没有去除效果,因此开发系列配体对钯离子进行螯合清除,所使用的配体包括三丁基膦、三苯基膦、三甲基膦、1,2-双(二苯基膦)乙烷等。但是上述含膦配体的使用也势必造成原料药中含膦杂质残留,造成原料药二次污染。因此,一些较易去除的水溶性配体更适合此类元素杂质的去除。盐酸伊立替康原料药使用甲酸铵或者乙酸铵作为配体清除其中的钯杂质效果较为明显^[32]。此外,EDTANa₃和KH₂PO₄也是较为经典和实用的元素杂质清除配体。同时,近些年也开发出了多功能团的巯基硅胶用于

原料药中钯的清除。氢溴酸沃替西汀的原料中的钯去除使用此方法很好地实现了清除钯的目的^[33]。

5 结语及展望

ICH Q3D指导原则所收录的元素杂质在原料药的制备工艺中均有使用,这也为相关药品元素杂质的合理控制带来了挑战。因此,充分理解各种元素在原料药制备中所起到的作用、使用的量以及所参与反应的相关机制对于药品质量的保障至关重要。如上所述,参与原料药生产工艺的金属反应物料根据反应类型的不同所使用的量也有很大差别。金属钯参与的反应大部分是催化剂量,一般来说金属载量不超过10%;而诸如格式反应、含锂的有机碱、含铬的金属氧化剂等则需要当量甚至是过量使用。此外,元素杂质的溶解性也是导致元素杂质残留的主要因素。由此可见,充分了解和掌握原料药生产中所使用金属物料参与反应的类型对于制定合理的去除方法和控制策略是非常必要的。

本着“质量源于设计”的药品生产理念,如何做好原料药的顶层设计是关键之所在。诚然,若想合理设计原料药的生产工艺,确保元素杂质水平符合药典和ICH指导原则要求,完整和全面了解金属在原料药生产中所“扮演的角色”是重要且必要的。本文以ICH Q3D所列的元素杂质为序,以原料药实际制备工艺为例,较为全面的表述了参与原料药制备的金属反应类型,为业界提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ICH Harmonised tripartite guideline Q3D (R1): Guideline for elemental impurities [EB/OL]. (2013-06-06) [2019-03-22]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf.
- [2] 尤启冬. 药物化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2014.
- You Q D. *Medicinal Chemistry* [M]. Beijing: Chemical

- Industry Press, 2014.
- [3] 石诚. 炔诺酮合成工艺研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
Shi C. Study of the synthetic process of norethisterone [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010.
- [4] Madivada L R, Anumala R R, Gilla G, et al. An improved process for pioglitazone and its pharmaceutically acceptable salt [J]. *Org Process Res Dev*, 2009, 13(6): 1190-1194.
- [5] Paul Raj I V, Sudalai A. Asymmetric synthesis of (*S*)-vigabatrin[®] and (*S*)-dihydrokavain via cobalt catalyzed hydrolytic kinetic resolution of epoxides [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(16): 2646-2648.
- [6] Mikhlovskaya T P, Dikhanbaev A B, Sembaev D K. Vapor phase catalytic oxidation of 4-methylpyridine over a nanadium oxide catalyst modified with titanium and zirconium oxides [J]. *Ser Khim*, 2003(2):75-79.
- [7] Laidig G J, Radel P A, Smyth, MS. Synthesis of amino acid keto-epoxides: USA, US20050256324 [P]. 2005-11-17.
- [8] Jadhav P K, McGee L R, Shenvi A, et al. 1, 4-diamino-2, 3-dihydroxybutanes: US5294720 [P]. 1994-03-15.
- [9] 张海莉, 帅棋. 芬太尼合成研究进展 [J]. *浙江化工*, 2017, 48(5): 11-14, 38.
Zhang H L, Shuai Q. Advances in the synthesis of fentanyl [J]. *Zhejiang Chem Ind*, 2017, 48(5): 11-14, 38.
- [10] 陈静, 谌英武. 马来酸依那普利合成路线图解 [J]. *中国医药工业杂志*, 1993, 24(7): 80-81.
Chen J, Chen Y W. Graphical synthetic routes of enalapril maleate [J]. *Chin J Pharm*, 1993, 24(7): 80-81.
- [11] 李佳俐, 田家林, 王统贵, 等. 磷酸奥司他韦关键中间体的合成工艺优化研究 [J]. *广东化工*, 2023, 50(14): 21-24.
Li J L, Tian J L, Wang T G, et al. The research on key intermediates of oseltamivir phosphate synthesis process optimization [J]. *Guangdong Chem Ind*, 2023, 50(14): 21-24.
- [12] Rishel M J, Amarasinghe K K D, Dinn S R, et al. Method for making tetrabenazine compounds: USA, US7897768 [P]. 2011-03-01.
- [13] 郭宗儒. 化学合成的复杂天然改构药物艾日布林 [J]. *药学报*, 2015, 50(9): 1197-1202.
Guo Z R. A chemically synthesized complex natural modified drug, Aribulin [J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 50(9): 1197-1202.
- [14] Rolf W, Michael D T, Kent D S, et al. Uracil or thymine derivative for treating hepatitis C and their preparation: USA, WO2009039127 [P]. 2009-03-26.
- [15] DeGoey D A, Randolph J T, Liu D C, et al. Discovery of ABT-267, a pan-genotypic inhibitor of HCV NS5A [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(5): 2047-2057.
- [16] 曹运华, 陈建丽, 林峰. 托法替尼合成路线图解 [J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(11): 1298-1303.
Cao Y H, Chen J L, Lin F. Graphical synthetic routes of tofacitinib [J]. *Chin J N Drugs*, 2015, 24(11): 1298-1303.
- [17] 直正兴, 伊策, 莫永梅, 等. 盐酸奥达特罗的合成工艺研究 [J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(8): 584-588.
Zhi Z X, Yi C, Mo Y M, et al. Study on the synthetic process of olodaterol hydrochloride [J]. *Chin J Med Chem*, 2021, 31(8): 584-588.
- [18] Gin D Y, Wilmot J, Djaballah H. Cephalotaxus esters, methods of synthesis, and uses thereof: USA, US9006231 [P]. 2015-04-14.
- [19] Simmen K A, De Kock H A, Jonsson C E D, et al. Macrocyclic inhibitors of hepatitis C virus: USA, US9023808 [P]. 2015-05-05.
- [20] Hideo T, Masatoshi T, Yutaka K, et al. Synthesis of 3-hydroxycephems from penicillin G through cyclization of chlorinated 4- (phenylsulfonyl-thio) -2-azetidinones promoted by a BiCl₃/Sn or TiCl₄/Sn bimetal redox system [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1995(68): 1385-1391.
- [21] 袁更洋. 马拉维若关键中间体的合成 [D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
Yuan G Y. Synthesis of the key intermediate of maraviroc [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
- [22] 李小东, 廖祥伟, 蒲道俊, 等. 替格瑞洛的合成工艺改进 [J]. *合成化学*, 2016, 24(11): 994-997.
Li X D, Liao X W, Pu D J, et al. Process improvement for synthesis of ticagrelor [J]. *Chin J Synth Chem*, 2016, 24(11): 994-997.
- [23] 狄庆峰, 徐晶. 卢立康唑的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(11): 1357-1359.
Di Q F, Xu J. Synthesis of luliconazole [J]. *Chin J Pharm*, 2016, 47(11): 1357-1359.
- [24] 姜志猛. 催化氧化法制备布洛芬 [J]. *医药工业*, 1984, 15(3): 43.
Jiang Z M. Preparation of ibuprofen by catalytic oxidation [J]. *Chin J Pharm*, 1984, 15(3): 43.
- [25] 李龙霞, 刘宝, 巫凯, 等. 阿卡他定中间体及阿卡他定的合成方法: 中国, CN104860888B [P]. 2018-07-27.
Li L X, Liu B, Wu K, et al. Synthesis of Alcaftadine intermediates and Alcaftadine by introducing hydroxymethyl from (1H-imidazol-5-yl) methanol raw material: CN CN104860888B [P]. 2018-07-27.
- [26] 王栋, 钟健, 王玲, 等. 阿普斯特的合成工艺改进 [J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(5): 536-540.
Wang D, Zhong J, Wang L, et al. Improved synthetic process of apremilast [J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(5): 536-540.

- [27] Bandichhor R; Lekkala A R; Haldar P, et al. Process for the preparation of bazedoxifene and its salts: WO2011022596 [P]. 2011-02-24.
- [28] 陈娜, 吉庆, 黄震洲, 等. 醋酸阿比特龙合成路线图解 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(3): 245-248.
- Chen N, Ji Q, Huang Z Z, et al. Graphical synthetic route of abiraterone acetate [J]. Chin J Med Chem, 2022, 32(3): 245-248.
- [29] 张辉, 李明花, 乔玉峰. 阿西替尼合成路线图解 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(9): 896-898.
- Zhang H, Li M H, Qiao Y F. Graphical synthetic routes of axitinib [J]. Chin J Pharm, 2014, 45(9): 896-898.
- [30] 陈清奇. 新药化学全合成路线手册 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2018.
- Chen Q Q. *Total Synthesis of New Drugs Approved During* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2018.
- [31] Fiol N, Villaescusa I, Martinez M, et al. Sorption of Pb (II), Ni(II), Cu(II) and Cd(II) from aqueous solution by olive stone waste [J]. Separ Purif Technol, 2006, 50(1): 132-140.
- [32] 王秀军, 潘港, 徐州, 等. 一种盐酸伊利替康中间体的除钯方法: 中国, CN202110275988 [P]. 2021-03-15.
- Wang X J, Pan G, Xu Z, et al. A palladium removal method for the intermediate of irinotecan hydrochloride : CN, CN202110275988 [P]. 2021-03-15.
- [33] 赵佳, 宣景安, 陈杨杨, 等. 氢溴酸沃替西汀生产新工艺 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 43-46.
- Zhao J, Xuan J A, Chen Y Y, et al. New production technology of vortioxetine hydrobromide [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2017, 33(1): 43-46.

[责任编辑 刘东博]