文章编号:1674-2869(2024)04-0355-08

阿托吉泮的合成研究进展

张 锋[1],肖梦鑫[1],张双双[1],龙 姣[1],朱园园[*2],廖 杰[3],古双喜[1]
1. 武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室,新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室,湖北 武汉 430205;
2. 武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205;
3. 湖北省染料中间体产业技术研究院,湖北 石首 434400

摘 要:阿托吉泮是一种降钙素基因相关肽受体拮抗剂,也是全球首个用于预防性治疗成人偏头痛的口服药物。阿托吉泮由氨基哌啶酮衍生物(**2**)和羧酸化合物(**3**)两个关键手性中间体经缩合反应制备。根据起始原料和合成工艺的不同分别综述了这2个中间体的合成路线。已报道的合成路线均是以手性拆分的方法来分别得到**2**和**3**,其中中间体**2**的5种合成路线中,较优的路线Ⅴ以手性拆分试剂进行拆分,中间体**3**的3种合成路线中,较优的路线Ⅲ虽原料廉价易得,反应收率较高,但多次使用格氏反应对设备和操作条件要求较高。中间体**2**和**3**的不对称合成方法和合成工艺研究,以及阿托吉泮连续流合成工艺研究将是提高该药物合成工艺的安全性和收率的重要研究方向。

关键词:阿托吉泮;受体拮抗剂;偏头痛;关键中间体;合成路线
中图分类号:R971 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202406006

Research progress in synthesis of atogepant

ZHANG Feng[1], *XIAO Mengxin*[1], *ZHANG Shuangshuang*[1], *LONG Jiao*[2], *ZHU Yuanyuan*[*2], *LIAO Jie*[3], *GU Shuangxi*[1]
1. Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Reactor and Green Chemical Technology, School of Chemical Engineering & Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
2. School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
3. Hubei Industrial Technology Institute of Dye Intermediates, Shishou 434400, China

Abstract: Atogepant, a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, is the first oral drug in the world for the prophylactic treatment of migraines in adults. It is prepared by the condensation reaction of two key chiral intermediates, an amino-piperidone derivative (Intermediate **2**) and a carboxylic acid (Intermediate **3**). The synthetic routes of these two intermediates are reviewed based on different starting materials and synthetic processes. All reported synthetic routes use chiral resolution methods; among the five synthetic routes of Intermediate **2**, the optimal route V uses chiral resolution reagents; among the three synthetic routes of Intermediate **3**, although the optimal route III uses cheap and readily available raw materials and has a high yield, the repeated use of the Grignard reaction requires more robust equipment and harsh operating conditions. The asymmetric synthesis methods and synthetic process research of these two intermediates, as well as the continuous flow synthesis process research of atogepant, will be important directions to improve the safety and yield of the synthetic process of this drug.

Keywords: atogepant; receptor antagonist; migraine; key intermediates; synthetic routes

收稿日期:2024-06-05
基金项目:国家自然科学基金(22377097、22074114);湖北省教育厅科学技术研究计划中青年人才项目(Q20221513);湖北省自然科学基金(2024AFB233)
作者简介:张 锋,硕士研究生。Email: 3115647657@qq.com
***通信作者**:朱园园,博士,副教授。Email: yyzhu531@163.com
引文格式:张锋,肖梦鑫,张双双,等. 阿托吉泮的合成研究进展[J]. 武汉工程大学学报,2024,46(4):355-362.

偏头痛是一种常见而复杂的神经系统疾病，以持续4~72 h的发作性中度至重度搏动性头痛为特征，常伴有恶心[1-2]、呕吐[3]、畏光[4-5]和畏声[6-8]等相关症状。近年来，随着对偏头痛发病机制的深入研究，三叉神经血管系统中降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide，CGRP）[9-11]被发现具有舒张血管和调节神经元兴奋性的作用，因此在偏头痛发病机制中的作用备受关注，成为偏头痛预防及治疗的新靶点[12-14]。吉泮类药物属于CGRP受体小分子拮抗剂[15-17]（图1），其通过阻断CGRP与受体结合进而降低三叉神经血管系统活性，终止偏头痛急性发作。目前，已有多个CGRP受体拮抗剂进行了偏头痛治疗相关的临床试验[18-19]，包括勃林格翰格公司开发的Olcegepant（BIBN4096bs）[20-21]、默克公司开发的Telcagepant（MK-0974）[22-23]、MK-3207[24-25]等，但均因存在肝毒性的副作用未成功上市[26-27]。通过进一步研究，发现了第二代拮抗剂，包括乌布吉泮（Ubrogepant）[28-29]、瑞美吉泮（Rimegepant）[30-31]和阿托吉泮（Atogepant，**1**）[32-33]，其中前两者分别于2019年12月和2020年2月被FDA批准用于偏头痛的急性治疗，阿托吉泮则于2021年9月经美国FDA批准用于预防性治疗成人发作性偏头痛，并在2024年4月获FDA批准其扩张适应症申请，用于预防慢性偏头痛[34-35]。阿托吉泮是全球首个同时用于预防发作性和慢性偏头痛的口服CGRP受体拮抗剂。

阿托吉泮，化学名称为（6*S*）-*N*-[（3*S*，5*S*，6*R*）-6-甲基-2-氧代-1-（2，2，2-三氟乙基）-5-（2，3，6-三氟苯基）-3-哌啶基]-2'，2'，5，7-四氢螺[环戊二烯[b]吡啶-6，3'-吡咯并[2，3-b]吡啶]-3-甲酰胺，分子式为$C_{29}H_{23}F_6N_5O_3$，分子量为603.52，CAS号：1374248-81-3。阿托吉泮由关键中间体（3*S*，5*S*，6*R*）-3-氨基-6-甲基-1-（2，2，2-三氟乙基）-5-（2，3，6-三氟苯基）哌啶-2-酮（**2**）与关键中间体（*S*）-2'-氧代-1'，2'，5，7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6，3'-吡咯并[2，3-b]吡啶]-3-羧酸（**3**）在缩合试剂BOP[benzotriazol-1-yloxytris（dimethylamino）phosphonium hexafluorophosphate]或EDC/HOBT[1-Ethyl-3-（3-dimethyllaminopropyl）carbodiimide /1-hydroxybenzotriazole]的作用下构建酰胺键得到（图2）。本文重点介绍了用于合成阿托吉泮的关键中间体**2**和**3**的不同合成路线。

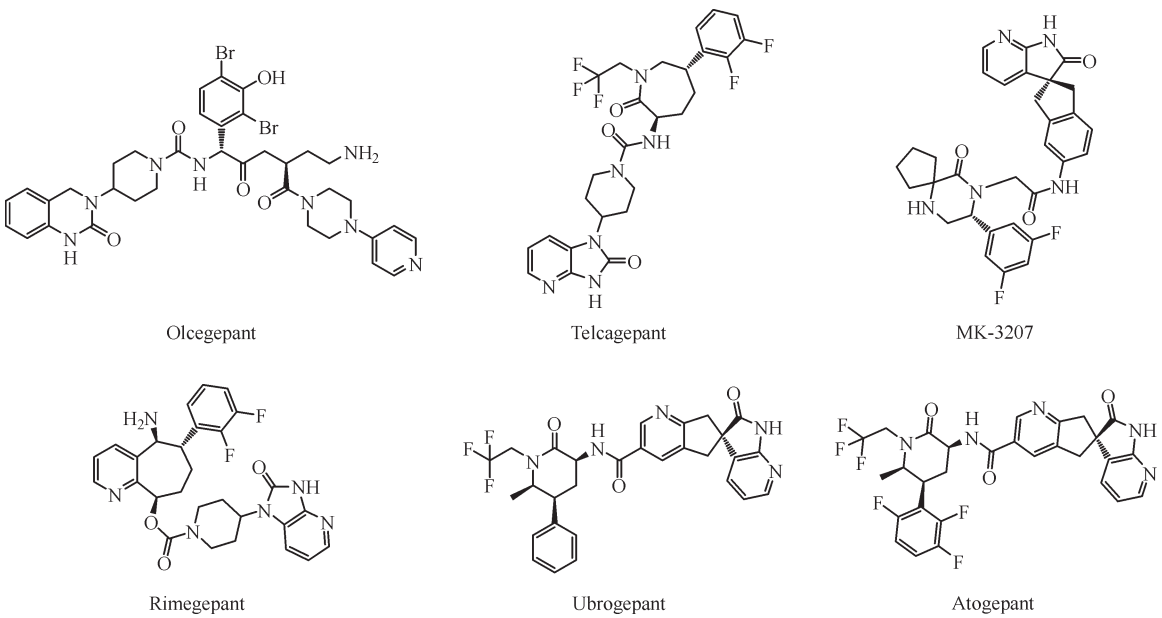


图1 CGRP受体拮抗剂代表药物

Fig. 1 Representative drugs of Calcitonin gene-related peptide（CGRP）receptor antagonist

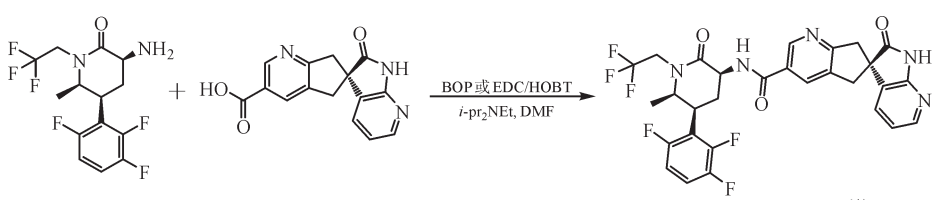


图2 阿托吉泮的合成

Fig. 2 Synthesis of Atogepant

1　关键中间体2的合成

1.1　中间体2的合成路线Ⅰ

2012年，Bell等[36]报道了合成路线Ⅰ（图3）：以1-(2,3,6-三氟苯基)丙基-2-酮（**4**）为起始原料，在*N*,*N*-二甲基甲酰胺（*N*,*N*-dimethylformamide, DMF）中与2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯（**5**）发生取代反应，生成酮酯（**6**），**6**在乙酸（acetic acid, AcOH）的存在下于1,2-二氯乙烷（1,2-dichloroethane, DCE）经过还原胺化、环化反应后，再通过正相高效液相色谱法进行手性拆分，得到顺式取代内酰胺（**7**），**7**在乙酸乙酯（ethyl acetate, EtOAc）中经脱叔丁氧基（*t*-Butyloxy carbonyl, Boc）保护生成氨基哌啶酮衍生物**2**。路线Ⅰ的收率在专利中并未报道。尽管在还原胺化反应中，使用三乙酰氧基硼氢化钠作为还原剂，可以缩短反应时间，显著提高收率，但该路线使用DMF作为溶剂，对环境危害大，且用正相高效液相色谱法进行手性拆分，不适合工业化放大生产。

1.2　中间体2的合成路线Ⅱ

2012年，Bell等[36]报道了合成路线Ⅱ（图4）：以酮酯**6**为起始原料，经过四步反应制备关键中间体**2**。**6**以氰基硼氢化钠为还原剂，与乙酸铵发生还原胺化反应，再经过环化反应得到内酰胺**8**。**8**通过高效液相色谱法进行手性拆分，得到中间体**9**。**9**在0 ℃的四氢呋喃中，以二(三甲基硅基)氨基锂[Lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS]作为碱，与卤化烷基或环氧化物反应，得到中间体**7**。**7**脱除Boc保护基得到**2**。该路线在路线Ⅰ的基础上进行了改进，增加了一步*N*-烷基化反应，但使用LiHMDS试剂的成本更高，反应条件也更苛刻，且用高效液相色谱法进行手性拆分，因此该路线亦不适合工业化生产。

1.3　中间体2的合成路线Ⅲ

2012年，Bell等[36]报道了合成路线Ⅲ（图5）：以5-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮（**10**）为起始原料，在

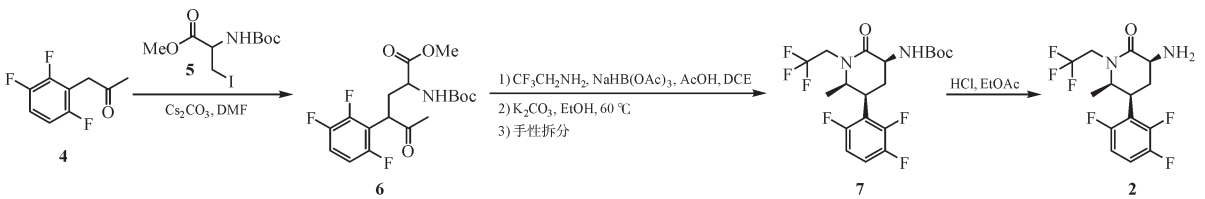


图3　中间体2的合成路线Ⅰ

Fig. 3　Route Ⅰ for the synthesis of Intermediate **2**

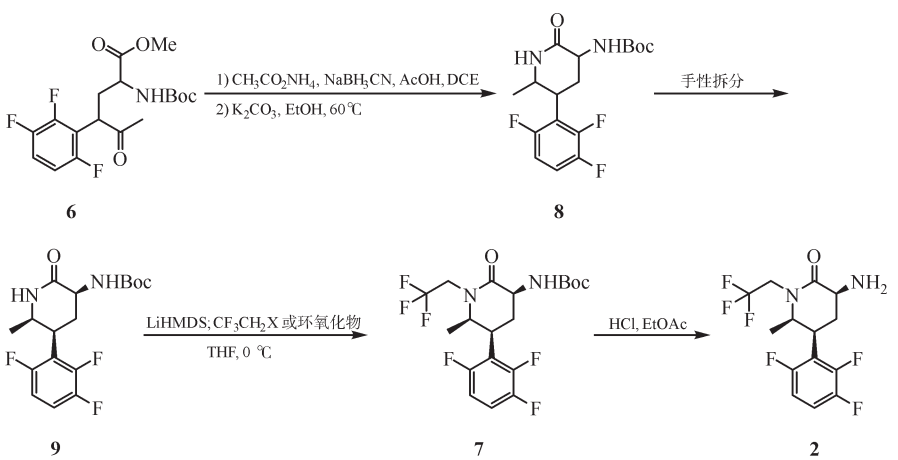


图4　中间体2的合成路线Ⅱ

Fig. 4　Route Ⅱ for the synthesis of Intermediate **2**

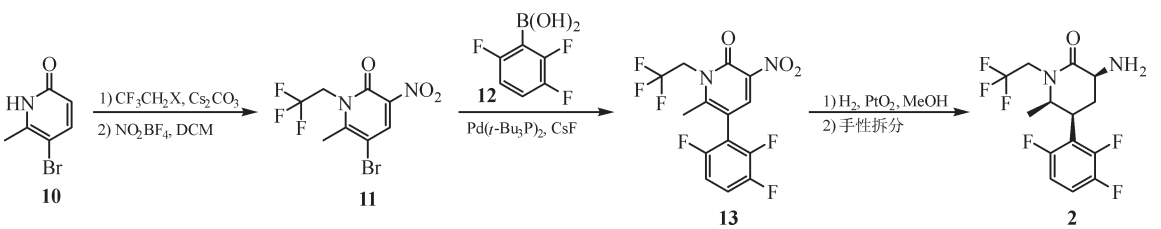


图5　中间体2的合成路线Ⅲ

Fig. 5　Route Ⅲ for the synthesis of Intermediate **2**

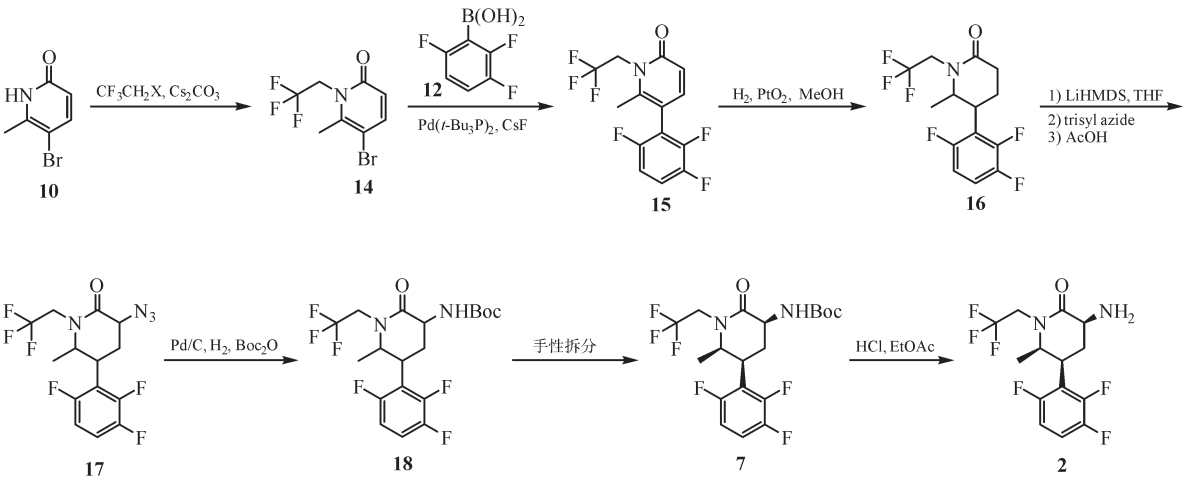
二噁烷中以碳酸铯为碱，与卤化烷基物反应后，在强硝化试剂四氟硼酸硝的作用下于二氯甲烷（dichloromethane，DCM）中发生硝化反应得到**11**。**11**与2，3，6-三氟苯硼酸，在二（三叔丁基膦）钯[bis（tri-*tert*-butylphosphine）palladium，Pd（*t*-Bu_3P）$_2$]催化下发生Suzuki偶联反应得到中间体**13**。**13**在酸性条件下，以二氧化铂为催化剂，经过催化氢化反应和手性拆分得到**2**。在路线Ⅲ中，使用的四氟硼酸硝不易制备，且使用不便，此外交叉偶联反应中的钯催化剂价格昂贵，因此不适合规模化生产。

1.4 中间体2的合成路线Ⅳ

2016年，Frank等[37]报道了合成路线Ⅳ（图6）：以5-溴-6-甲基吡啶-2（1H）-酮（**10**）为起始原料，在碱条件下发生亲核取代反应，得到*N*-取代的吡啶酮**14**。**14**与**12**经过Suzuki偶联反应，得到5-芳基吡啶酮**15**。**15**以二氧化铂作为催化剂，经还原氢化反应得到5-芳基哌啶酮**16**。**16**采用Evans等[38]报道的方法得到非对映异构体混合物叠氮化物**17**。**17**经过催化氢化反应，随后与Boc酸酐反应得到相应的Boc保护胺**18**。**18**使用高效液相色谱或超临界流体色谱进行手性拆分得到中间体**7**。**7**脱除Boc保护基得到**2**。路线Ⅳ有7步反应，需要经过5次柱层析，且交叉偶联反应所需的钯催化剂价格昂贵。两步氢化还原反应需要高压和贵金属催化剂。LiHMDS试剂价格昂贵，且需要无水无氧以及−78 ℃的苛刻反应条件。手性拆分需使用高效液相色谱或超临界流体色谱。因此，这种方法不适合工业化生产。

1.5 中间体2的合成路线Ⅴ

2013年，Frank等[39]报道了合成路线Ⅴ（图7）：



注：trisyl azide为2，4，6-三异丙基苯磺酰基叠氮化物。

图6 中间体2的合成路线Ⅳ

Fig. 6 Route Ⅳ for the synthesis of Intermediate **2**

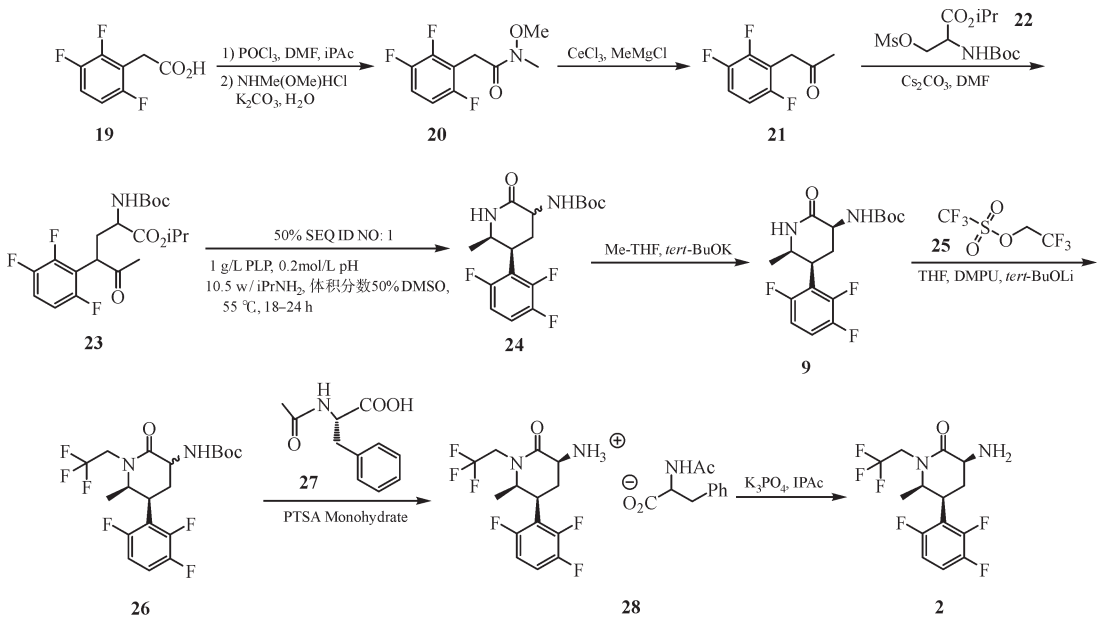


图7 中间体2的合成路线Ⅴ

Fig. 7 Route Ⅴ for the synthesis of Intermediate **2**

以2-(2,3,6-三氟苯基)乙酸(**19**)为起始原料，在醋酸异丙酯和DMF中与三氯氧磷反应得到酰氯，随后以碳酸钾为碱，与二甲羟胺盐酸盐反应，得到weinreb酰胺**20**，收率为99%。**20**与甲基氯化镁发生格氏反应，在羰基位置引入甲基得到中间体**21**，收率为95%。**21**在羰基的α位引入**22**，得到酮酯**23**，收率为67%。**23**以转氨酶SEQ ID NO:1作为催化剂，经过还原胺化反应、关环反应，得到内酰胺**24**，收率为70.5%。粗品**24**在甲基四氢呋喃中，以叔丁醇钾做碱，C3差向异构化得到中间体**9**，收率为85%。**9**与2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯在*N*,*N*-二甲基丙烯基脲(*N*,*N*′-dimethylpropyleneurea,DMPU)和叔丁醇锂的作用下在四氢呋喃(tetrahydrofuran, THF)中反应，在氮上引入三氟乙基，得到**26**，收率为92%。**26**用对甲苯磺酸脱去Boc保护基，再使用手性羧酸**27**进行手性拆分，得到盐**28**，收率为89%。**28**在磷酸钾的作用下于乙酸异丙酯(isopropyl acetate, IPAc)与磷酸钾反应生成**2**。虽然路线Ⅴ有八步反应，但总收率高达30.9%。使用转氨酶催化还原胺化反应，反应温和，副产物少，收率高。使用*N*-乙酰基*L*-苯丙氨酸进行的手性拆分，收率高，适合放大生产。

2　关键中间体3的合成

2.1　中间体3的合成路线Ⅰ

2021年，Bell等[40]报道了合成路线Ⅰ(图8)：以(6*S*)-3-氨基-5,7-二氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3′-吡咯并[2,3-b]吡啶]-2′(1′H)-酮(**29**)为原料，与对甲苯磺酸和碘化钾反应，得到碘化物**30**。然后，**30**以[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯[1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), Pd(dppf)Cl_2]为催化剂，经过插羰反应得到酯**31**。最后，**31**经过酯水解得到**3**。起始原料**29**由7-氮杂吲哚经过7步反应制备，需要通过柱层析进行纯化，并使用高效液相色谱进行手性拆分[41]。在这条路线中，所使用钯催化剂价格昂贵，起始原料不易制备，因此不适合工业化生产。

2.2　中间体3的合成路线Ⅱ

2021年，Bell等[40]报道了合成路线Ⅱ(图9)：以邻吡啶二甲酸(**32**)为起始原料，将羧酸甲酯化、吡啶环溴代，得到二酯**33**。**33**经硼氢化钠/氯化钙还原体系作用，得到还原产物二元醇**34**。**34**的羟基用甲磺酰氯(Methanesulfonyl chloride,MsCl)活化生成二甲磺酸酯，在碱性条件下，与**35**发生关环反应得到螺环**36**。**36**在钯试剂催化下Pd(dppf)Cl_2，通过插羰反应、超临界手性拆分得到(*S*)-异构体**37**。**37**在酸性条件下脱SEM保护基团，碱性条件下酯水解，得到关键中间体**3**。该路线相对较短，且大部分反应使用甲醇作为溶剂，对环境友好，但使用的钯催化剂价格昂贵，且中间体**37**需要超临界手性拆分制备。因此，该路线不适用于大规模生产。

2.3　中间体3的合成路线Ⅲ

2013年，Frank等[39]报道了合成路线Ⅲ(图10)：以2,3-二溴-5-氯吡啶(**38**)为起始原料，与异丙基氯化镁-氯化锂反应，随后经硼氢化钠还原，

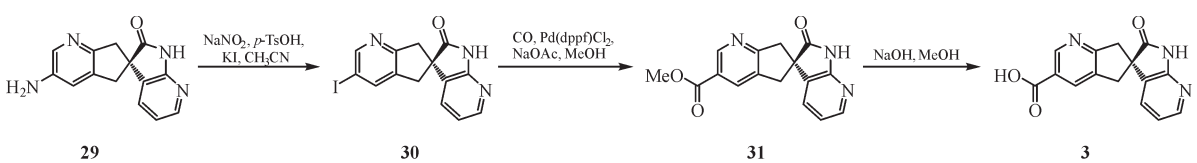


图8　中间体3的合成路线Ⅰ

Fig. 8　Route Ⅰ for the synthesis of Intermediate **3**

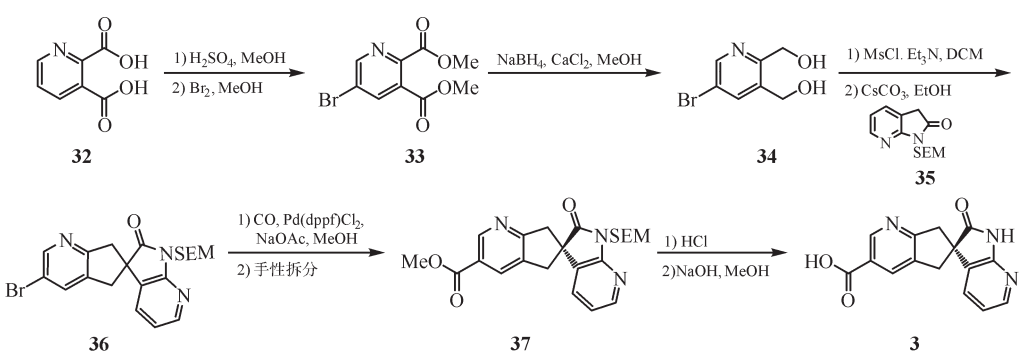


图9　中间体3的合成路线Ⅱ

Fig. 9　Route Ⅱ for the synthesis of Intermediate **3**

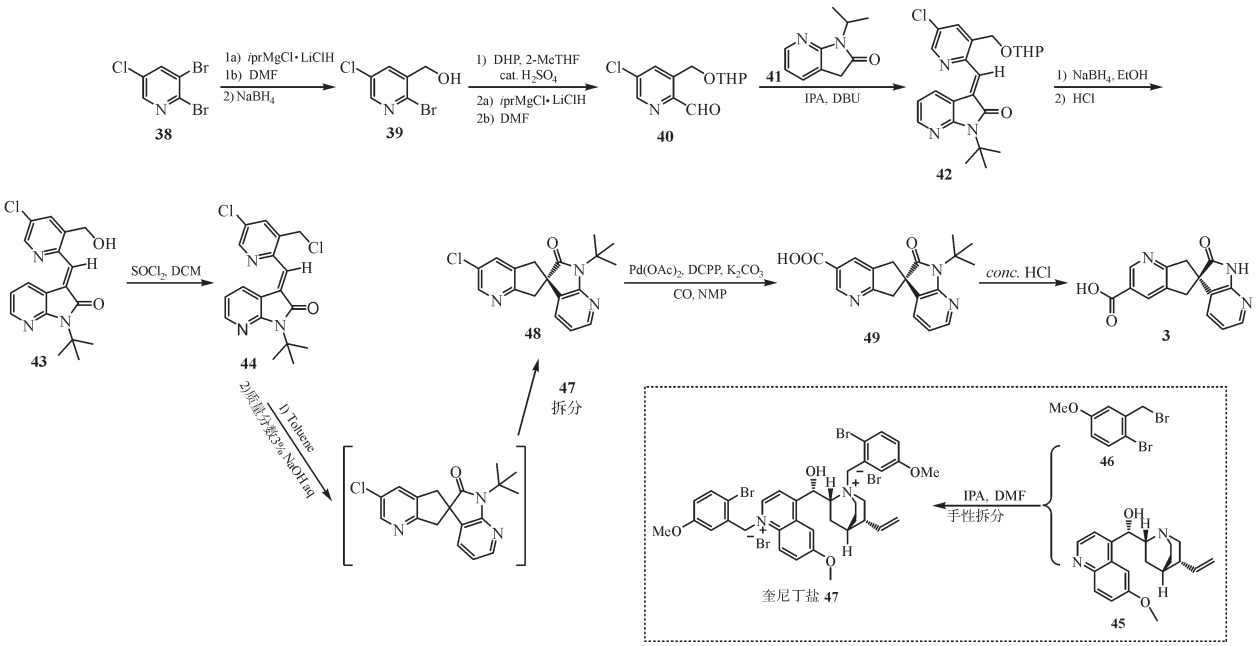


图10 中间体3的合成路线Ⅲ

Fig. 10 Route Ⅲ for the synthesis of Intermediate **3**

得到吡啶醇**39**,收率为93%。**39**的羟基在2-甲基四氢呋喃(2-Methyltetrahydrofuran, 2-MeTHF)中被3,4-二氢-2H-吡喃(3,4-dihydro-2H-pyran,DHP)保护,然后与异丙基氯化镁-氯化锂反应,得到醛**40**,收率为74%。**40**与叔丁基保护的氮杂吲哚**41**在**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)的作用下于异丙醇(isopropyl alcohol,IPA)中反应,得到中间体**42**,收率为87%。**42**经过还原脱保护后得到**43**,收率为86%。**43**经过卤化得到**44**,收率为93%。用2-溴-5-甲氧基溴苄(**46**)与市售的奎尼丁(**45**)发生烷基化反应后,通过超临界色谱法纯化,得到中间体**47**,收率为94%。**44**以**47**为催化剂,经过环化,得到螺环**48**。**48**以醋酸钯为催化剂,经过插羰反应,得到羧酸**49**,收率为95%。**49**脱除叔丁基脱保护后,得到**3**,收率为94%。路线中的格氏反应需要严苛的反应条件,使用DMF作为溶剂,对环境危害大。该路线以八步反应合成**3**,大多数反应的收率在85%到95%之间,中间体**44**在手性拆分获得的**47**的催化下,可以直接合成单异构体**48**。

3 结 论

阿托吉泮是目前首个用于偏头痛预防治疗的药物,未来市场巨大。众所周知,手性在药物中发挥着重要作用[42-44],阿托吉泮由两个具有手性的关键中间体缩合合成。关键中间体**2**有五种合成路线,路线I-IV使用高效液相色谱或超临界流体色谱进行手性拆分,具有一定局限性,不利于工业化生产,路线Ⅴ以手性拆分试剂进行拆分,收率高,适合工业化放大生产。中间体**3**有三种合成路线,路线Ⅰ的起始原料制备需要柱层析和高效液相色谱法手性拆分;路线Ⅱ的关键手性分离步骤使用超临界流体色谱,不适合规模化生产;路线Ⅲ的原料廉价易得,反应收率较高,但多次使用格氏反应,对设备和操作条件要求较高,仍需优化。遗憾的是,至今仍未有不对称催化方法合成手性中间体**2**和**3**的报道;不对称合成方法学研究日新月异[45-46],相信在不久的将来会有突破。近年来,连续流合成工艺在有机反应[47-48]特别是药物合成反应[49-51]中的应用日趋广泛。目前尚未有阿托吉泮的连续流合成工艺研究报道,开发连续流合成工艺以提高阿托吉泮合成工艺的安全性和收率具有重要的研究意义和应用价值。

参考文献

[1] LEE J H, KIM N J, MIN B H, et al. The clinical characteristics of migraine headaches presenting with nausea and vomiting[J]. Gastroenterology, 2011, 5(140): S234.

[2] MANIYAR F H, SPRENGER T, SCHANKIN C, et al. The origin of nausea in migraine-a PET study[J]. The Journal of Headache and Pain, 2014, 15:84.

[3] ZALAQUETT N G, SALAMEH E, KIM J M, et al.

The dawn and advancement of the knowledge of the genetics of migraine[J]. Journal of Clinical Medicine, 2024, 13(9): 2701.

[4] SEIDEL S, BEISTEINER R, MANECKE M, et al. Psychiatric comorbidities and photophobia in patients with migraine[J]. The Journal of Headache and Pain, 2017, 18:18.

[5] LLOP S M, FRANDSEN J E, DIGRE K B, et al. Increased prevalence of depression and anxiety in patients with migraine and interictal photophobia[J]. The Journal of Headache and Pain, 2016, 17:34.

[6] STEINER T J, STOVNER L J. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy[J]. Nature Reviews Neurology, 2023, 19:109-117.

[7] PEHLIVANLAR E, CARRADORI S, SIMSEK R. Migraine and its treatment from the medicinal chemistry perspective [J]. ACS Pharmacology & Translational Science, 2024, 7:951-966.

[8] FERRARI M D, GOADSBY P J, BURSTEIN R, et al. Migraine[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2022, 8:2.

[9] ALABBAD S, FIGUEREDO N, YUAN H, et al. Developments in targeting calcitonin gene-related peptide [J]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2024, 24(5): 477-485.

[10] CHARLES A, POZO-ROSICH P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy [J]. The Lancet, 2019, 394: 1765-1774.

[11] 李雪，戚微岩，徐寒梅，等. 降钙素基因相关肽在偏头痛中的作用及其靶向药物的研究进展[J]. 药学进展，2024，48(2):151-160.

[12] OLESEN J, ASHINA M. Calcitonin gene-related peptide—beyond migraine prophylaxis [J]. Nature Reviews. Neurology, 2019, 15: 562-564.

[13] MAASSENVANDENBRINK A, TERWINDT G M, VAN DEN MAAGDENBERG A M J M. Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment[J]. Genome Medicine, 2018, 10: 10.

[14] AL-KHAZALI H M, ASHINA H, WIGGERS A, et al. Calcitonin gene-related peptide causes migraine aura[J]. The Journal of Headache and Pain, 2023, 24: 124.

[15] DOS SANTOS J B R, DA SILVA M R R. Small molecule CGRP receptor antagonists for the preventive treatment of migraine: a review [J]. European Journal of Pharmacology,2022,922:174902.

[16] HOLLAND P R, GOADSBY P J. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15: 304-312.

[17] MULDER I A, LI M, DE VRIES T, et al. Anti-migraine calcitonin gene-related peptide receptor antagonists worsen cerebral ischemic outcome in mice [J]. Annals of Neurology, 2020, 88: 771-784.

[18] GARELJA M L, WALKER C S, HAY D L. CGRP receptor antagonists for migraine. Are they also AMY1 receptor antagonists? [J]. British Journal of Pharmacology, 2022, 179: 454-459.

[19] SCUTERI D, TONIN P, NICOTERA P, et al. Real world considerations for newly approved CGRP receptor antagonists in migraine care [J]. Expert Review of Neurotherapeutics, 2022,22(3):221-230.

[20] WALKER C S, RADDANT A C, WOOLLEY M J, et al. CGRP receptor antagonist activity of olcegepant depends on the signalling pathway measured [J]. Cephalalgia, 2018, 38(3): 437-451.

[21] OLESEN J, DIENER H C, HUSSTEDT I W, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine [J]. New England Journal of Medicine, 2004, 350 (11): 1104-1110.

[22] HOPKINS C R. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on telcagepant (MK-0974) [J]. ACS Chemical Neuroscience, 2011, 2(7): 334-335.

[23] BURGEY C S, PAONE D V, SHAW A W, et al. Synthesis of the (3R, 6S) -3-amino-6- (2, 3-difluorophenyl) azepan-2-one of telcagepant (MK-0974), a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist for the treatment of migraine headache[J]. Organic Letters, 2008, 10(15): 3235-3238.

[24] BELL I M, GALLICCHIO S N, WOOD M R, et al. Discovery of MK-3207: a highly potent, orally bioavailable CGRP receptor antagonist [J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2010,1: 24-29.

[25] SALVATORE C A, MOORE E L, CALAMARI A, et al. Pharmacological properties of MK-3207, a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor antagonist [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010. 333(1): 152-160.

[26] DE V T, VILLALÓN C M, MAASSENVAND-ENBRINK A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2020, 211:107528.

[27] US Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for adults with migraine [EB/OL]. (2019-12-23) [2024-06-05]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine.

[28] SCOTT L J. Ubrogepant: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(3): 323-328.
[29] DODICK D W, LIPTON R B, AILANI J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 381:2230-2241.
[30] ABRAMOWICZ M, ZUCCOTTI G, PFLOMM J M. Rimegepant (nurtec ODT) for acute treatment of migraine [J]. Jama-Journal of the American Medical Association, 2020, 324(9): 890-891.
[31] SCOTT L J. Rimegepant: first approval[J]. Drugs, 2020, 80(7): 741-746.
[32] AILANI J, LIPTON R B, GOADSBY P J, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine [J]. New England Journal of Medicine, 2021, 385 (8): 695-706.
[33] HAY D L, WALKER C S, HARRIS P W R. Atogepant (Qulipta®) for migraine prevention[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2022, 43(8): 701-702.
[34] 薛宝玉, 关奇. Atogepant (Qulipta)[J]. 中国药物化学志, 2022, 32(7): 578.
[35] DEEKS E D. Atogepant: first approval[J]. Drugs, 2022, 82 (1): 65-70.
[36] BELL I M, FRALEY M E, STEVEN N G, et al. Piperidinone carboxamide azaindane CGRP receptor antagonists: US20120122899[P]. 2012-03-17.
[37] FRANK C, CARMELA M, WUELFING W P, et al. Process for making CGRP receptor antagonists: US20160130273[P]. 2016-03-12.
[38] EVANS D A, KALDOR S W, JONES T K, et al. Total synthesis of the macrolide antibiotic cytovaricin [J]. Journal of the American Chemical Society, 1990, 112(19): 7001-7031.
[39] FRANK C, CARMELA M, WUELFING W P, et al. Process for making CGRP receptor antagonists: WO2013169348[P]. 2013-11-14.
[40] BELL I M, FRALEY M E, STEVEN N G, et al. Piperidinone carboxamide azaindane CGRP receptor antagonists:US2021000855[P]. 2021-02-14
[41] WOOD M R, BELL I M, GALLICCHIO S N, et al. Substituted spirocyclic CGRP receptor antagonists. WO2008020902[P]. 2008-02-21.
[42] 李陈宗, 朱园园, 古双喜. 手性药物及其中间体光学纯度的测定方法与应用[J]. 分析试验室, 2022, 41(5):588-599.
[43] 葛锐, 朱园园, 王海峰, 等. 手性化合物绝对构型确定的方法与应用[J]. 有机化学, 2022, 42(2): 424-433.
[44] 尚胜捷, 王璨, 陈云峰. 抗病毒药物中间体替诺福韦的合成工艺研究[J]. 武汉工程大学学报,2022, 44(6):619-623,663.
[45] WALSH P J, LI H, DE PARRODI C A. A green chemistry approach to asymmetric catalysis: solvent-free and highly concentrated reactions[J]. Chemical Reviews, 2007, 107(6): 2503-2545.
[46] PU L. Regioselective substitution of BINOL [J]. Chemical Reviews,2024, 124: 6643-6689.
[47] MOVSISYAN M, DELBEKE E I P, BERTON J, et al. Taming hazardous chemistry by continuous flow technology[J]. Chemical Society Reviews, 2016, 45 (18): 4892-4928.
[48] 刘玎, 朱园园, 古双喜, 等. 流动化学在卤化反应中的应用[J]. 有机化学, 2021, 41(3): 1002-1011.
[49] 赵晨熙, 王池, 董江湖, 等. β-内酰胺酶抑制剂关键中间体的微通道技术合成[J]. 武汉工程大学学报, 2024, 46(1): 7-11.
[50] 杨昭, 祝宏, 曾祥聪, 等. 美乐托宁微反应合成系统的开发[J]. 武汉工程大学学报, 2018, 40(3): 259-262.
[51] 冯康博, 陈炯, 古双喜, 等. 全连续流反应技术在药物合成中的新进展(2019—2022)[J]. 有机化学, 2024, 44(2): 378-397.

本文编辑:张 瑞