

医药与日化原料

单核细胞趋化蛋白-1 抑制剂宾达利的合成及表征

杨旭锋, 闫玉兵, 陈栋栋

(吕梁学院 化学化工系, 山西 吕梁 033001)

摘要: 为了解决目前宾达利 (BIN) 合成工艺难放大生产的问题, 报道了一种高效制备 BIN 的方法。以吲唑-3-羧酸为起始原料, 经酯化反应得到吲唑-3-羧酸甲酯 (I), 该中间体与苄溴反应得到 1-苄基吲唑-3-羧酸甲酯 (II), 随后酯基进一步被硼氢化钠还原得到 1-苄基吲唑-3-甲醇 (III)。最后中间体 III 与氯仿、丙酮在碱性条件下反应得到目标产物 BIN, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、HRMS 和元素分析对 BIN 结构进行了表征。在 $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 10 : 4$, 反应温度为 $55\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间为 3 h 的最佳反应条件下, BIN 产率为 65.0%。该法步骤简单, 原料廉价易得, 易于工业化生产。

关键词: 宾达利; 吲唑-3-羧酸; 单核细胞趋化蛋白-1 抑制剂; 酯基还原; 硼氢化钠; 医药原料

中图分类号: TQ463; TQ460.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2022)06-1223-06

Synthesis and characterization of bindarit, an inhibitor of monocyte chemoattractant protein-1

YANG Xufeng, YAN Yubing, CHEN Dongdong

(Department of Chemistry & Chemical Engineering, Lyuliang University, Lyuliang 033001, Shanxi, China)

Abstract: In order to solve the problem that bindarit (BIN) synthesis process is difficult to industrially produce, an efficient method for the synthesis of BIN was reported. Firstly, methyl 1*H*-indazole-3-carboxylate (I) was prepared by esterification reaction of 1*H*-indazole-3-carboxylic acid. Then, the intermediate I reacted with benzyl bromide to obtain methyl 1-benzyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (II). Subsequently, the ester group of compound II was further reduced by sodium borohydride and converted to (1-benzyl-1*H*-indazol-3-yl)methanol (III). Finally, the reaction of the intermediate III with chloroform and acetone in the presence of sodium hydroxide led to the target product BIN. The structure of BIN was confirmed by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS and elemental analysis. Under the optimum conditions of $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 10 : 4$, reaction temperature of $55\text{ }^\circ\text{C}$ and reaction time of 3 h, the yield of BIN was 65.0%. This method was characterized by simple and convenient operation, cheap and easily available raw materials and easy industrialized production.

Key words: bindarit; 1*H*-indazole-3-carboxylic acid; monocyte chemoattractant protein-1 inhibitor; ester group reduction; sodium borohydride; drug materials

2-[(1-苄基-1*H*-吲唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸又名宾达利 (BIN), 是一种单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 选择性抑制剂^[1-3], 能够有效预防炎症的慢性化, 减少炎症在体内潜在的毒副作用, 特别适用于治疗狼疮性肾炎、急性胰腺炎、类风湿性关节炎等疾病^[4-7]。此外, 宾达利还可抑制白介素-6 的分泌^[8],

在治疗肿瘤和冠状动脉支架再狭窄等疾病方面也发挥了巨大作用^[9]。尽管宾达利的临床研究非常深入, 但关于其合成方法的报道相对较少。

目前已报道的宾达利合成方法主要有 4 种。路线 1: LEANDRO 等^[10]以 1-苄基吲唑-3-羧酸为原料, 通过氯化铝锂还原得到 1-苄基吲唑-3-甲醇, 随

收稿日期: 2021-10-20; 定用日期: 2022-01-18; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211078

基金项目: 山西省高等学校科技创新项目 (2021L568, 2019L0941); 吕梁市引进高层次科技人才重点研发项目 (2019105)

作者简介: 杨旭锋 (1988—), 男, 博士, 副教授, E-mail: yangxufeng2018@163.com。

后该中间体与氯仿、丙酮及氢氧化钠反应制备得到 BIN (图 1)。该法原料价格较贵, 且氯化铝锂遇水易爆, 不利于放大生产。

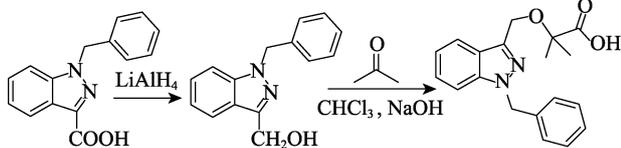


图 1 宾达利的合成路线 1
Fig. 1 Synthetic route 1 of BIN

路线 2: 2011 年, GIULIANO 等^[11]以 3-溴吲唑为原料, 依次通过苄基化反应、Grignard 反应、氯代反应、成醚反应和水解反应制备得到 BIN (图 2)。该路线 BIN 总收率仅有 13.1%, 而且第 2 步格氏反应条件苛刻, 需无水无氧环境和气态甲醛的持续通入, 难以实现工业化生产。

路线 3: 2013 年, 杜彩彦等^[12]以邻氨基苯乙酮为原料, 首先经过重氮化-还原-缩合反应制备得到

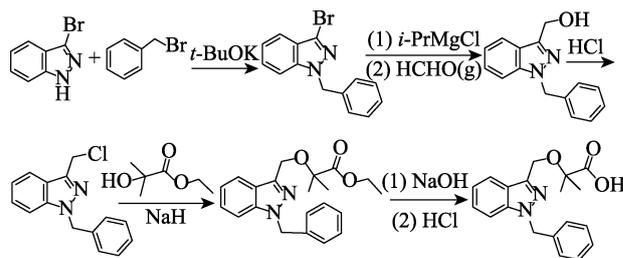


图 2 宾达利的合成路线 2
Fig. 2 Synthetic route 2 of BIN

中间体 3-甲基-1H-吲唑, 随后该中间体用二碳酸二叔丁酯 [(Boc)₂O] 保护亚氨基后又依次进行甲基溴代反应, 缩合成醚反应、脱(Boc)₂O 保护基、苄基化反应和酯水解反应制备得到 BIN (图 3, 其中 NBS 为 N-溴代丁二酰亚胺), BIN 总收率 (37.3%)。BIN 收率虽比路线 1 有所提高, 但合成步骤繁琐, 且有 3 个中间产物需通过柱层析分离提纯, 成本高、耗时长、不利于规模化生产。

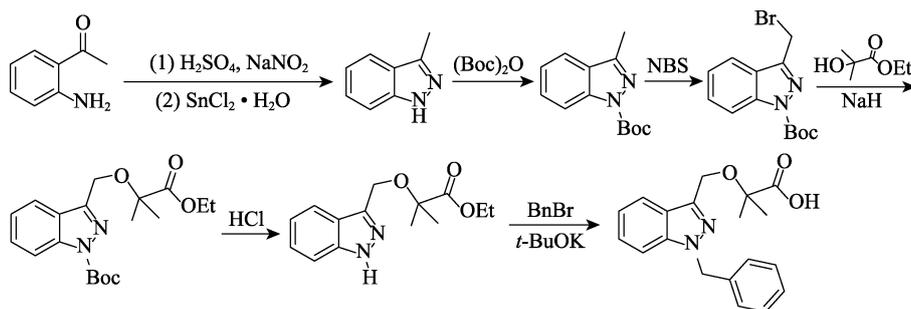


图 3 宾达利的合成路线 3
Fig. 3 Synthetic route 3 of BIN

路线 4: 2020 年, JIAO 等^[13]以 2-羟基-2-甲基丙酸乙酯 (EHIB) 和 1-苄基-3-(氯甲基)吲唑 (BCMI) 为原料, 依次在强碱六甲基二硅烷重氮钠 (NaHMDS) 和四丁基碘化铵 (Bu₄NI) 作用下反应得到 2-[(1-苄

基-1H-吲唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸乙酯, 随后该中间体进一步水解得到 BIN (图 4)。该法虽然 BIN 收率较高 (62%~82%), 但原料价格高, 且六甲基二硅烷重氮钠腐蚀性强、高度易燃, 不易放大生产。

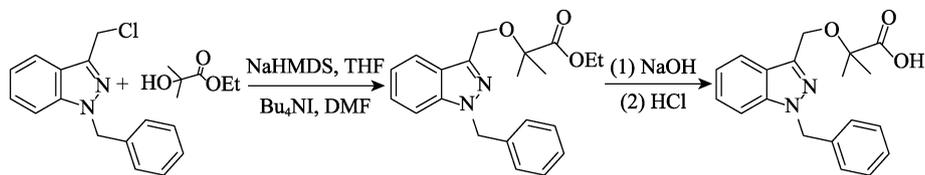
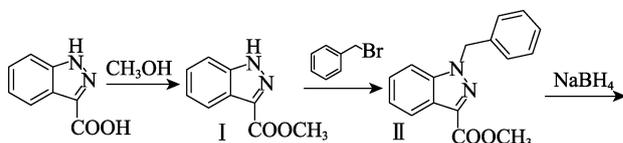


图 4 宾达利的合成路线 4
Fig. 4 Synthetic route 4 of BIN

为了克服 BIN 现有合成工艺的缺陷, 本文以吲唑-3-羧酸为原料, 依次通过酯化反应、苄基化反应、酯基还原反应和缩合水解反应制备得到目标产物 BIN (图 5), 采用核磁共振氢谱、碳谱、质谱和元素分析对其结构进行表征, 并提出了可能的反应机理。



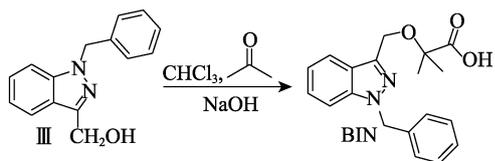


图 5 宾达利的合成路线
Fig. 5 Synthetic route of BIN

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

吲唑-3-羧酸、无水硫酸钠、苄溴 (AR, 上海毕得医药科技股份有限公司); 碳酸氢钠、正己烷、氢氧化钠 (AR, 上海麦克林生化科技有限公司); 甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿 (AR, 南京化学试剂股份有限公司); 氯化钠、碳酸钾 (AR, 上海泰坦科技股份有限公司); 硼氢化钠 (AR, 上海安耐吉化学有限公司); 浓硫酸 (质量分数 98%, 国药集团化学试剂有限公司); 乙酸, AR, 天津市北辰方正试剂厂。

MP420 全自动熔点仪, 海能未来技术集团股份有限公司; RET control-visc 磁力搅拌器, 德国 IKA 公司; AVANCE NEO 400 MHz 核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; Q-Exactine 型高分辨质谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; Vario EL cube 型元素分析仪, 德国元素 Elementar 公司。

1.2 方法

1.2.1 吲唑-3-羧酸甲酯 (I) 的合成

室温下, 将甲醇 (300 mL)、吲唑-3-羧酸 (15.0 g, 92.5 mmol) 一次性加入 500 mL 的三口反应瓶, 随后在磁力搅拌下缓慢滴入 3 mL 浓硫酸并加热至回流, 固体全部溶解, 得到淡黄色清液, 65 °C 回流反应 3.5 h, TLC 监测 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=4:1] 反应结束, 停止加热, 反应液冷却后用旋转蒸发器去除甲醇, 得淡黄色固体, 该固体重新溶于 200 mL 乙酸乙酯后依次用蒸馏水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥 2 h 后旋转蒸发浓缩, 50 °C 真空干燥 8 h, 得中间体吲唑-3-羧酸甲酯 15.3 g, 收率 93.8%, m.p.: 162.1~162.9 °C (文献^[14]值 162~163 °C)。

1.2.2 1-苄基吲唑-3-羧酸甲酯 (II) 的合成

在装有冷凝管和搅拌子的三口烧瓶中, 依次加入 I (15.3 g, 86.8 mmol)、碳酸钾 (36.0 g, 260.5 mmol) 和 300 mL 丙酮, 室温搅拌并将苄溴 (29.7 g, 173.6 mmol) 缓慢滴入反应瓶内, 滴加完毕后加热至 60 °C 恒温反应 2 h, TLC 监测 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=3:1] 反应结束, 停止加热, 冷却后过滤, 浓缩有机相得淡黄色黏稠液, 置于冰箱冷藏后析出大量固体, 用

150 mL 正己烷充分洗涤, 抽滤, 真空干燥得到 14.9 g 白色产品 II, 收率 64.5%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ: 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38~7.22 (m, 8H), 5.72 (s, 2H), 4.06 (s, 3H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 163.09, 140.55, 135.63, 134.94, 128.85, 128.12, 127.24, 127.07, 124.13, 123.28, 122.27, 110.07, 54.13, 52.12。m.p.: 79.9~81.7 °C (文献值^[15]80~82 °C)。

1.2.3 1-苄基吲唑-3-甲醇 (III) 的合成

室温下, 在 500 mL 三口圆底烧瓶中依次加入四氢呋喃 (250 mL)、II (14.9 g, 56.0 mmol) 和硼氢化钠 (9.5 g, 251.1 mmol), 磁力搅拌并加热至 50 °C, 随后向反应液中缓慢滴入 50 mL 甲醇, 滴加完毕后反应液加热至 55 °C 恒温反应 1 h, TLC 监测 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=2:1] 反应结束, 停止加热, 冷却, 浓缩有机相, 得白色黏稠液, 加入 150 mL 蒸馏水充分搅拌 30 min, 用稀盐酸调节 pH 至 2~3, 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩, 真空干燥得白色固体 III 13.0 g, 收率 97.7%, m.p.: 84.7~85.6 °C (文献值^[11]85~86 °C)。

1.2.4 目标产物宾达利的合成

室温下, 依次将中间体 III (5.0 g, 21.0 mmol)、氢氧化钠 (8.4 g, 210 mmol) 和 100 mL 丙酮加入反应瓶中, 室温搅拌, 随后将 20 mL 含氯仿 (10.0 g, 84.0 mmol) 的丙酮溶液缓慢滴入反应液中, 随后加热至 55 °C, 恒温反应 3 h, TLC 监测 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=2:1] 原料点消失, 停止加热, 冷却, 除掉溶剂, 得淡黄色黏稠物, 加入 150 mL 乙酸乙酯重新溶解后用蒸馏水 (3×150 mL) 萃取, 合并水相并用稀盐酸调节 pH 至 2~3 析出淡黄色宾达利粗品, 该粗品用乙酸和水的混合液 [V(水): V(乙酸)=3:1] 重结晶得到 4.4 g 白色针状物 BIN, 收率 65%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 12.75 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40~7.12 (m, 7H), 5.61 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 1.44 (s, 6H); ¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 176.02, 142.42, 140.79, 138.04, 129.00, 127.97, 127.89, 126.82, 123.09, 121.56, 120.76, 110.25, 77.43, 60.13, 52.10, 25.00; 熔点 131.5~132.0 °C (文献值^[11]133~134 °C)。HR-MS (ESI), *m/z*: [M+H]⁺ 实验值 570.1202, 理论值 570.1212。

1.3 结构表征与性能测试

熔点测试: 采用全自动熔点仪进行测试, 升温速率为 1.0 °C/min; ¹HNMR 和 ¹³CNMR 测试: 将 10 mg 样品溶于 0.5 mL 氘代溶剂 (CDCl₃, DMSO-*d*₆) 中进行测试。

2 结果与讨论

2.1 元素分析

目标产物 BIN 的元素分析结果如表 1 所示。C、H、N、O 元素质量分数测试值和理论值分别相差 0.04%、-0.05%、-0.07%、-0.13%，说明所合成化合物即为目标产物。

表 1 目标产物宾达利的元素分析
Table 1 Elemental analysis of BIN

元素质量分数	C	H	N	O
测试值/%	70.39	6.16	8.57	14.67
理论值/%	70.35	6.21	8.64	14.80

2.2 反应条件的考察

2.2.1 中间体 I 合成条件分析

该反应为经典的醇酸酯化反应，工艺路线成熟，甲醇既是溶剂又是原料，适量浓硫酸的加入可起到催化和吸水的作用，使反应快速向正方向进行。通过对反应时间、反应温度等对收率有较大影响因素的考察，确定最佳的制备条件为：反应温度为 65 °C，反应时间为 3.5 h。

2.2.2 中间体 II 合成条件分析

该反应涉及双分子亲核取代反应机理，碱试剂的选择至关重要。目前，该类反应最常用的碱体系有氟化铯/乙腈^[16]，氢化钠/四氢呋喃^[15]和碳酸钾/*N,N*-二甲基甲酰胺^[17]。其中，氟化铯虽拔氢（指除掉吡啶-3-羧酸甲酯氮原子上的氢）效果好但价格昂贵，而氢化钠虽活性高但遇湿易燃。因此，本研究选用价格便宜且反应温和的碳酸钾作为碱试剂，且丙酮作溶剂后处理简便，收率较高。通过对反应条件的优化得知：当 $n(\text{吡啶-3-羧酸甲酯}) : n(\text{碳酸钾}) : n(\text{苄溴}) = 1 : 3 : 2$ ，反应时间为 2 h，反应温度为 60 °C 时，1-苄基吡啶-3-羧酸甲酯收率可达 64.5%。

2.2.3 中间体 III 合成条件分析

该化合物目前文献报道的合成方法主要有 3 种：（1）采用氢化铝锂还原 1-苄基吡啶-3-羧酸^[18]；（2）采用红铝溶液还原 1-苄基吡啶-3-醛基^[19]；（3）苄溴和吡啶-3-甲醇通过 S_N2 反应制备^[20]。其中，方法（1）中氢化铝锂还原性虽强但遇水即爆炸性分解，危险性较高；方法（2）中红铝溶液虽然还原性与氢化铝锂相当但其后处理相对繁琐。因此，为了避免上述两种还原剂的缺陷，本文采用对空气中水气和氧较稳定的硼氢化钠来实现酯基还原。通过控制变量法考察了反应温度、反应时间、物料比对 III 收率的影响。由实验得知，温度是该反应的决定因素，室温下基本不反应，55 °C 时反应较快。这可能是由

于硼氢化钠还原活泼性差的酯基需要较高的活化能，适当地提高温度可以实现酯基到羟基的快速转变。

2.2.4 目标产物宾达利合成条件分析

该反应是合成宾达利总路线中最重要的一步，考察了反应温度、反应时间、物料比等因素对目标产物 BIN 收率的影响。所有反应均平行实验 3 次，BIN 收率取平均值。

2.2.4.1 反应温度的选择

反应温度对产物收率的影响见表 2。

表 2 反应温度对产物收率的影响
Table 2 Effect of reaction temperature on product yield

反应温度/°C	35	45	55
收率/%	20.1	43.8	65.0

注： $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 10 : 4$ ，反应时间 3 h。

由表 2 可知，随反应温度的升高，宾达利收率整体呈上升趋势，当温度为 55 °C 时，收率为 65.0%，继续升高温度，收率没有明显变化，且溶剂丙酮剧烈沸腾，易从瓶塞处逸散。因此，最佳反应温度为 55 °C。

2.2.4.2 反应时间的选择

反应时间对产物收率的影响见表 3。

表 3 反应时间对产物收率的影响
Table 3 Effect of reaction time on product yield

反应时间/h	1	2	3	4
收率/%	30.8	37.5	65.0	64.9

注： $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 10 : 4$ ，反应温度 55 °C。

由表 3 得知，前 3 h 内宾达利收率随反应时间的增加呈增长趋势，当反应时间为 3 h 时，收率为 65.0%，继续延长时间，收率没有继续增加，说明该反应已结束。因此，最佳反应时间为 3 h。

2.2.4.3 氢氧化钠用量的选择

氢氧化钠用量对产物收率的影响见表 4。

表 4 氢氧化钠用量对产物收率的影响
Table 4 Effect of NaOH dosage on product yield

$n(\text{III}) : n(\text{NaOH})$	1 : 6	1 : 8	1 : 10	1 : 12
收率/%	46.7	59.1	65.0	64.9

注： $n(\text{III}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 4$ ，反应温度 55 °C，反应时间 3 h。

该反应涉及碳负离子机理，需在碱性条件下进行。由表 4 可知，起初氢氧化钠用量越大，目标产物收率越高，当氢氧化钠用量为 1-苄基吡啶-3-甲醇物质的量 10 倍时，收率为 65.0%，继续增加氢氧化

钠用量, 收率不再继续提高, 说明此时碱的用量已能使反应完全。因此, 1-苄基吲唑-3-甲醇和氢氧化钠的最佳物质的量比为 1 : 10。

2.2.4.4 氯仿用量的选择

氯仿用量对产物收率的影响见表 5。

表 5 氯仿用量对产物收率的影响
Table 5 Effect of CHCl_3 on product yield

$n(\text{III}) : n(\text{CHCl}_3)$	1 : 2	1 : 3	1 : 4	1 : 5
收率/%	42.7	53.1	65.0	64.8

注: $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) = 1 : 10$, 反应温度 $55\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间 3 h。

由表 5 可知, 增加氯仿用量, 宾达利的收率随之增加。当 $n(1\text{-苄基吲唑-3-甲醇}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 4$ 时, 宾达利收率达到 65.0%。继续增加氯仿用量, 收率没有继续提高, 说明反应已达最大限度。因此, 1-苄基吲唑-3-甲醇与氯仿的最佳物质的量比为 1 : 4。

2.2.4.5 合成宾达利的反应机理

结合以上反应事实, 本文提出了可能的反应机理(图 6): 首先, 氯仿在氢氧化钠的作用下拔掉一个氢形成三氯甲烷碳负离子 a, 该碳负离子再进攻丙酮的羰基, 产生氧负离子 b 并取代邻位的一个氯离子, 形成一个三元环氧环 c。

同样 III 在氢氧化钠的作用下形成氧负离子 d, d 进一步进攻上述 c 使得三元环氧环顺利打开, 在原氯仿碳上产生一个氧负离子 e, 随后电子转移形成羰基, 同时氯离子离去变为酰氯结构 f, 最后水解得到目标产物 BIN。

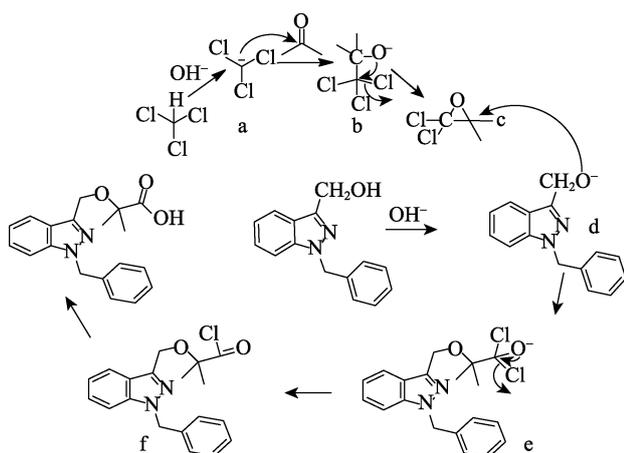


图 6 合成宾达利反应机理

Fig. 6 Reaction mechanism of synthesise BIN

3 结论

以吲唑-3-羧酸为原料, 依次通过酯化反应、苄基化反应、酯基还原反应和缩合水解反应制备得到

目标产物宾达利, 并提出了可能的反应机理。

该路线中宾达利最后一步的最佳合成条件为: $n(\text{III}) : n(\text{NaOH}) : n(\text{CHCl}_3) = 1 : 10 : 4$, 反应温度为 $55\text{ }^\circ\text{C}$, 反应时间 3 h。

该方法所用原料廉价易得, 酯基还原采用对水气和氧较稳定的硼氢化钠来完成, 反应温度较低 ($\leq 65\text{ }^\circ\text{C}$), 且中间体和 BIN 均无需柱层析分离, 易于实现工业化生产。

参考文献:

- [1] JIA T, SERBINA N V, BRANDL K, *et al.* Additive roles for MCP-1 and MCP-3 in CCR2-mediated recruitment of inflammatory monocytes during *Listeria monocytogenes* infection[J]. *Journal of Immunology*, 2008, 180: 6846-6853.
- [2] WOLF S, JOHNSON S, PERWITASARI O, *et al.* Targeting the pro-inflammatory factor CCL2 (MCP-1) with bindarit for influenza A (H7N9) treatment[J]. *Clinical & Translational Immunology*, 2017, 6(3): e135.
- [3] LUSTER A D, ROTHENBERG M E. Role of the monocyte chemoattractant protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 1997, 62(5): 620-633.
- [4] ODDI S, SCIPIONI L, TOTARO A, *et al.* The anti-inflammatory agent bindarit acts as a modulator of fatty acid-binding protein 4 in human monocytic cells[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 15155.
- [5] PACCOSI S, MUSILLI C, MANGANO G, *et al.* The monocyte chemotactic protein synthesis inhibitor bindarit prevents mesangial cell proliferation and extracellular matrix remodeling[J]. *Pharmacological Research*, 2012, 66(6): 526-535.
- [6] GE S J, SHRESTHA B, PAUL D, *et al.* The CCL2 synthesis inhibitor bindarit targets cells of the neurovascular unit, and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 1-13.
- [7] RAGHU H, LEPUS C M, WANG Q, *et al.* CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(5): 914-922.
- [8] SHEN Z S, KUANG S H, ZHANG M, *et al.* Inhibition of CCL2 by bindarit alleviates diabetes-associated periodontitis by suppressing inflammatory monocyte infiltration and altering macrophage properties[J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2021, 18(9): 2224-2235.
- [9] ZOLLO M, DI DATO V, SPANO D, *et al.* Targeting monocyte chemotactic protein-1 synthesis with bindarit induces tumor regression in prostate and breast cancer animal models[J]. *Clinical & Experimental Metastasis*, 2012, 29(6): 585-601.
- [10] LEANDRO B, BRUNO S. Ethers of 1-benzyl-3-hydroxymethyl-indazole with aliphatic 2-hydroxyacids: EP382276A2[P]. 1990-08-16.
- [11] GIULIANO C T, TOMMASO I, GUIDO F. Process for the preparation of 1-benzyl-3-hydroxymethyl-1H-indazole and its derivatives and required magnesium intermediates: WO2011015502A1[P]. 2011-10-02.
- [12] DU C Y (杜彩彦), HUANG W B (黄伟彬), LIU H W (刘宏伟), *et al.* A new method of synthesizing bindarit[J]. *Chinese Journal of Synthetic Chemistry (合成化学)*, 2013, 21(2): 129-132.
- [13] JIAO X D, KHUMTAVEEPORN K. Processes of making 2-[(1-benzyl-1H-indazol-3-yl)methoxy]-2-ethylpropanoic acid and its derivatives: WO2020261158A1[P]. 2020-12-30.
- [14] LIU Z J, SHI F, MARTINEZ P, *et al.* Synthesis of indazoles by the [3+2] cycloaddition of diazo compounds with arynes and subsequent acyl migration[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(1): 219-226.

(下转第 1276 页)