·综述·

米诺膦酸关键中间体合成工艺研究进展

欧永玉[1,2],朱冉冉[1],田天恩[1],王建耀[1],陈　东[1],孙长山[2]
(1 扬子江药业集团北京海燕药业有限公司,北京 102206;2 沈阳药科大学,沈阳 110016)

[摘要] 米诺膦酸作为第三代含氮芳杂环双膦酸盐类药物,主要用于治疗骨质疏松症以及由骨质疏松症和恶性肿瘤引起的高钙血症。通过对已有文献资料的归纳总结发现,米诺膦酸的合成研究主要集中在关键中间体2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸的合成,而该中间体的制备较大程度上是来源于咪唑并[1,2-a]吡啶母核结构的3位含有易于进行官能团转化的取代基。而由该中间体通过磷酸化合成米诺膦酸的合成技术较为单一,因此本文主要针对米诺磷酸关键中间体2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸的合成策略进行综述。

[关键词] 米诺膦酸;关键中间体;骨质疏松症;磷酸化;合成策略
[中图分类号] R977　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)11-1008-06

Recent development of synthesis of key intermediate of minodronic acid

OU Yong-yu[1,2], ZHU Ran-ran[1], TIAN Tian-en[1], WANG Jian-yao[1], CHEN Dong[1], SUN Chang-shan[2]
(1 *Yangtze River Pharmaceutical Group*, *Beijing Haiyan Pharmaceutical Co.*, *Ltd.*, *Beijing* 102206, *China*;
2 *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**] Minodronic acid is a third-generation nitrogen-containing heterocyclic bisphosphonate drug mainly used for the treatment of osteoporosis and hypercalcemia caused by osteoporosis and malignant tumors. Through summary of the existing literature, it was found that the research on the synthesis of minodronic acid is mainly concentrated on the synthesis of the key intermediate 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetic acid, and the preparation of this intermediate is mainly based on the fact that the 3-position of the imidazo[1,2-a]pyridine's structure contains a substituent group which is susceptible to functional group conversion. The synthesis technology of minodronic acid by phosphorylation of this intermediate is relatively simple. The synthesis strategy of the key intermediate 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetic acid is reviewed in this article.

[**Key words**] minodronic acid; key intermediate; osteoporosis; phosphorylation; synthesis strategy

米诺膦酸(minodronic acid)化学名为1-羟基-2-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}亚乙基-1,1-双膦酸,为第三代含氮芳杂环双膦酸盐类药物,由日本小野药品工业株式会社和Astellas制药株式会社共同开发,于2009年在日本上市,商品名分别为Recalbon®(小野药品)和Bonoteo®(Astellas制药)[1-2]。用于治疗骨质疏松症以及由骨质疏松症和恶性肿瘤引起的高钙血症,通过抑制破骨细胞内焦磷酸法尼酯(FPP)合成酶活性,抑制破骨细胞的骨吸收,降低骨转换,起到防治骨质疏松的效果。药理实验结果表明,本品抑制骨吸收的活性,其抗骨吸收活性分别是英卡膦酸二钠(disodiumincadron)、阿仑膦酸钠(alendronate)、帕米膦酸二钠(disodium pamidronate)的2,10,100倍。另外,患者的消化道不良反应发生率较现有的双膦酸类药物少,且能拮抗骨髓瘤和肿瘤引起的骨质溶解作用[3-5],临床上常用的为其一

[作者简介] 欧永玉,男,硕士,研究方向:从事仿制药研发工作。联系电话:(010)80728999,E-mail: oyy@yangzijiang.com。
[通讯作者] 孙长山,男,教授,研究方向:新技术与新剂型、新药研究与开发。E-mail: freescs@163.com。

水合物,结构式见图 1。

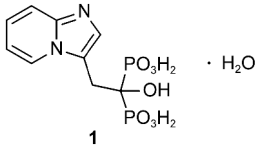


图 1 米诺膦酸水合物

1 米诺膦酸的合成路线概述

目前关于米诺膦酸的合成研究中,绝大多数的合成路线是由 2-取代吡啶与相应的环合试剂进行环合,得到带有可修饰取代基的中间体 **3**, 随后通过相应的官能团转化,得到关键中间体 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸(**4**),最终由中间体 **4** 进行磷酸化得到目标产物米诺膦酸(见图 2)。通过对大量文献的分析发现,米诺膦酸的合成策略主要集中在关键中间体 **4** 的合成,而关键中间体 **4** 多数通过对应的咪唑并[1,2-a]吡啶的羧酸酯、腈的水解或氨基、乙醇基的氧化,溴化物的官能团转化等方式得到。由于最后一步磷酸化过程在三氯化磷、亚磷酸的条件下即可实现,技术较为单一,因此中间体 **4** 的磷酸化过程本文不再进行讨论,重点综述经上述几种带有不同取代基的咪唑并[1,2-a]吡啶制备米诺膦酸关键中间体 4 的合成策略。

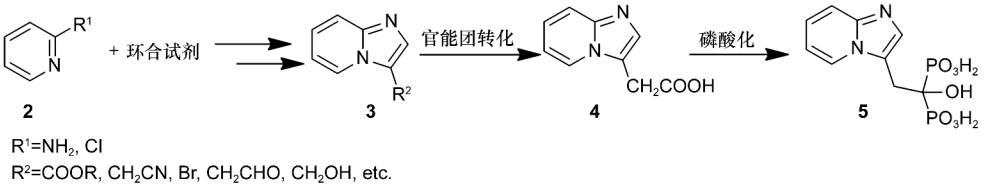


图 2 合成米诺膦酸的主要策略

1.1 经 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙腈制备米诺膦酸关键中间体 关于米诺膦酸关键中间体 **4** 的合成,最早由 Luigi 等[6] 于 1969 年提出,2004 年皮士卿等[7] 对该方法进行优化,以咪唑并[1,2-a]吡啶(**6**)为原料,与低聚甲醛和二甲胺基盐酸盐经 Mannich 反应得到 3-[(*N*,*N*-二甲胺基)甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶(**7**),与卤代烷反应形成季铵盐 **9**,经氰化得到 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙腈(**10**),然后经水解得到关键中间体(**4**),后经磷酸化等反应得到目标产物米诺膦酸(**5**),总收率为 24%。此方法使用了剧毒物质氰化钠,虽然其价格低廉,但是操作危险,同时副反应较多,产品难以纯化,且反应步骤较多,操作较为繁琐,对环境污染较大。工艺路线见图 3。

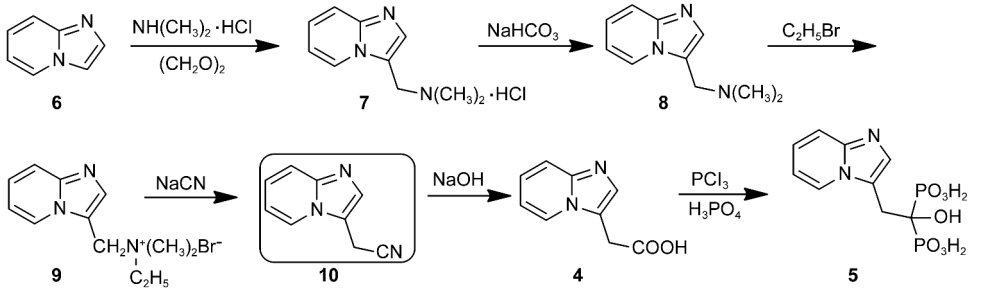


图 3 皮士卿等合成米诺膦酸的策略

1.2 经咪唑并[1,2-a]吡啶的羧酸酯化物制备米诺膦酸关键中间体 2005 年,Shashikanth 等[8] 提出了利用 4-溴乙酰乙酸乙酯作为起始原料,成功制备出米诺膦酸的策略,如图 4 所示,但是在该反应中 2-氨基吡啶(**11**)与 4-溴乙酰乙酸乙酯反应生成 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸乙酯(**12**)的转化率低,副产物 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯会较大量的生成,使得目标产物难以纯化,并且中间体 **11** 并不能完全反应,后处理困难,会不可避免的引入到终产品中,不符合药物生产的安全性。

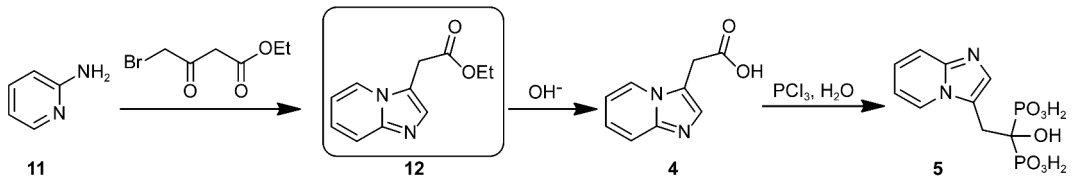


图 4 Shashikanth 等[8]合成米诺膦酸的策略

2009 和 2010 年杨利民等[9]和牛帅等[10]先后报道了经关键中间体醛酯 **16** 合成米诺膦酸的合成方法,两者的主要区别在于该关键中间体 **16** 的制备,其中杨利民等利用丁二酸单乙酯酰氯(**15**)为原料,经还原、溴代,再与 2-氨基吡啶环合反应得到 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸乙酯(**12**),然后水解得到 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸(**4**),再与三氯氧磷和亚磷酸在适当溶剂中反应得到米诺膦酸(**5**);牛帅等则采用 1,4-丁内酯(**13**)为原料,经开环、氧化、溴化、环合、水解、磷酸化得到米诺膦酸(**5**)。此类工艺反应步骤虽短,但仍有难以克服的弊端,其合成方法中涉及超低温反应,并且反应中需使用大量的溴素进行溴化反应,这些弊端使得该路线用于工业化生产较为困难。见图 5。

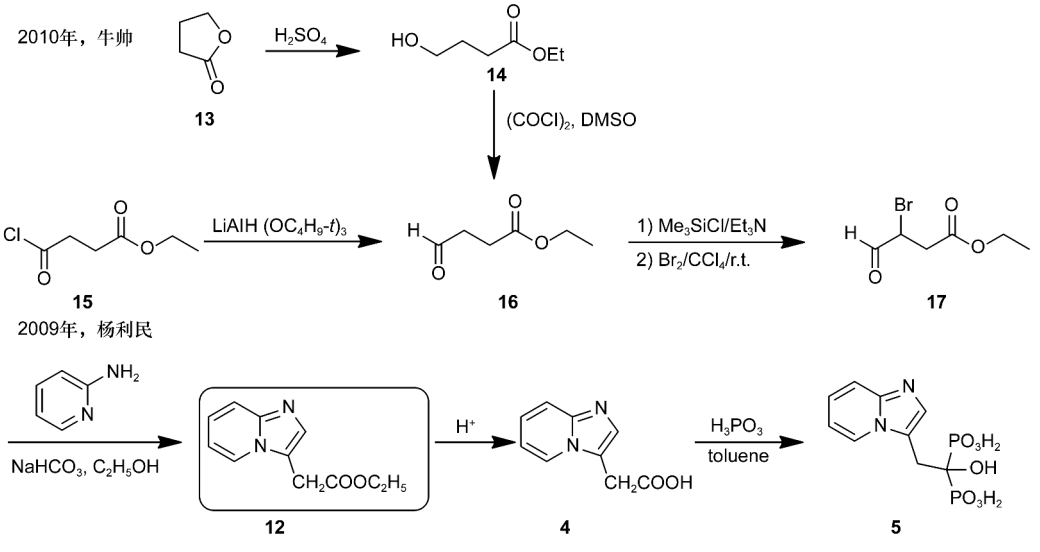


图 5 杨利民等[9]和牛帅等[10]分别合成米诺膦酸的策略

在同一时间,徐峰等[11]提出了以 2,2-二甲氧基乙醛(**18**)和膦酰基乙酸三乙酯(**19**)为起始原料的方法,对先前的几种方案进行了优化,避免了使用溴素及超低温的反应条件。该方法首先经缩合制备(*E*)-4,4-二甲氧基-2-丁烯酸乙酯(**20**),随后与 2-氨基吡啶环合成化合物 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸乙酯(**12**),经水解后得到化合物 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸,后经磷酸化制得化合物米诺膦酸水合物,见图 6。该路线的起始原料 2,2-二甲氧基乙醛市场供应少,而且价格昂贵,导致生产成本高,但是每步的反应条件比较温和,比较适合工业化生产。

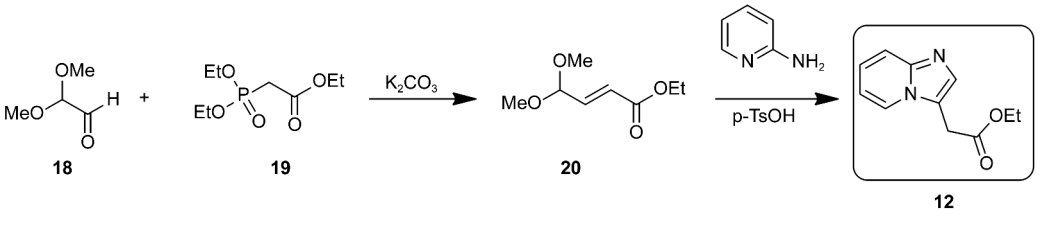
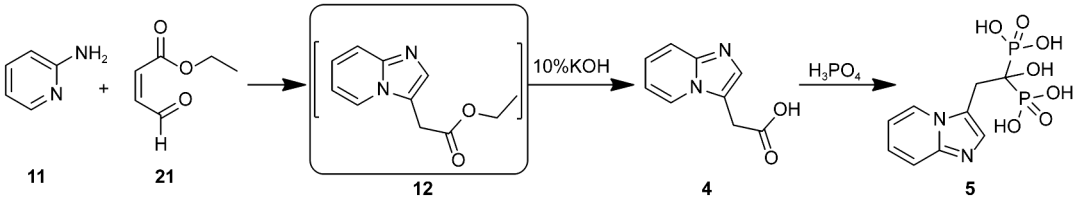


图 6 徐峰等[11]合成米诺膦酸中间体的策略

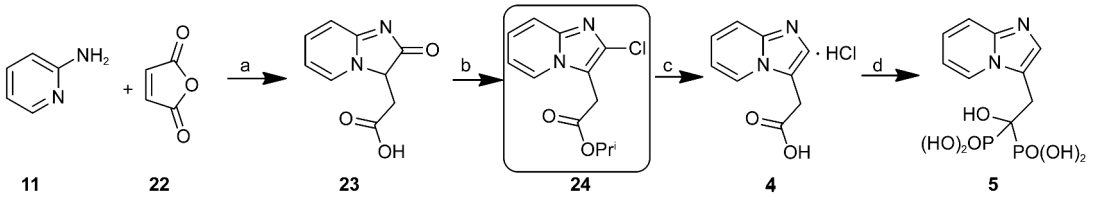
王雪根等[12]于2011年报道了直接采用反式-4-氧基-2-丁烯酸乙酯(**21**)作为环合试剂,较方便地得到目标产物米诺膦酸(**5**),但是该环合试剂的市场供应较少,且价格昂贵,生产成本还是过高,经济方面的因素需要权衡。随后,赵志全等[13]在借鉴上述经验的基础上,提供了米诺膦酸的一锅法合成策略,见图7。通过一锅法反应,无需减压蒸干除去溶剂,直接进行下一步水解,缩短生产时间,降低了成本,本方法环合反应采用不加溶剂直接环合,水解反应直接用氢氧化钾水溶液,整步反应无有机溶剂参与,绿色环境友好,减少中间处理过程的物料损耗,在精制过程中,也没有使用有机溶剂,经过精制的中间体纯度很高,杂质可以控制得很小,收率高,纯度好,适合工业化生产。



11 21 12 4 5

图7 王雪根等[12]合成米诺膦酸的策略

2019年雷新生等[14]利用金属钯催化的脱氯氢化还原反应,设计出一条新颖的米诺膦酸的合成反应路径,该路线较为繁琐,仅仅是将其所研究的过渡金属钯介导的催化反应新方法进行了药物化合物的合成应用,仅停留在实验室研究阶段,反应条件不能满足工业大生产。该反应路径见图8。

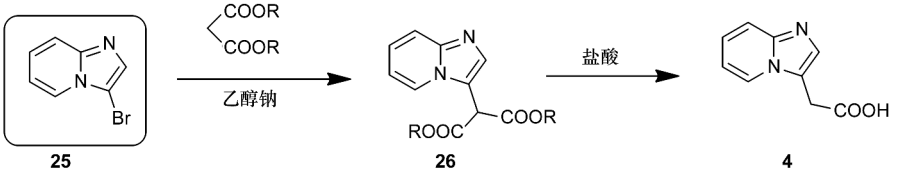


11 22 23 24 4 5

a) i. toluene, rt., 2 h; ii. MeOH, reflux, 0.5 h
b) i. *i*-PrOH, $SOCl_2$, reflux, 5 h; ii. $POCl_3$, reflux, 5h
c) i. Pd/$CaCO_3$(10%), HCOOK, K_2CO_3, *i*-PrOH; ii. 36% HCl
d) i. H_3PO_3, PCl_3, chlorobenzene

图8 雷新生等[14]合成米诺膦酸的策略

1.3 经3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶制备米诺膦酸关键中间体 2011年何广卫等[15]则以3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(**25**)为起始原料,与丙二酸二酯缩合后再水解得到化合物2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸(**4**)。该路线的起始原料市场基本无供应,需要定制,且该反应过程中需要无水操作,不适宜工业化生产。



25 26 4

图9 何广卫等[15]合成米诺膦酸中间体的策略

2016年朱高峰等[16]同样利用溴代咪唑并[1,2-a]吡啶(**30**)作为制备关键中间体的合成策略,他们开辟了一种合成米诺膦酸中间体合成的新方法,利用2-氯-吡啶(**27**)为原料,先后经亲核取代、环合、溴代、格氏和氧化反应共5步反应,见图10,得到目标产物,反应总收率40.1%。该方法虽然规避了专利的保护,但是在反应过程中仍引入了格氏反应,需严格的无水无氧条件。

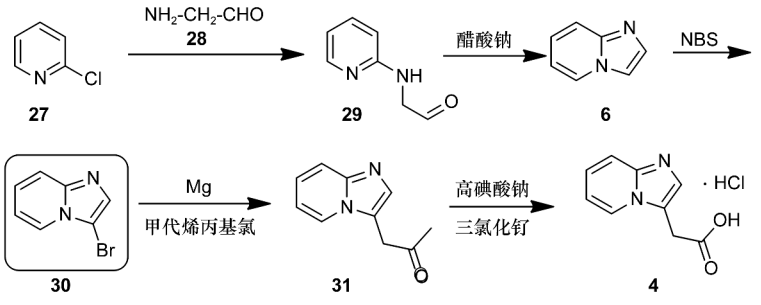


图 10 朱高峰等[16]合成米诺膦酸中间体的策略

1.4 经 2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲醇制备米诺膦酸关键中间体 1999 年 Löber 等[17]就以 2-氨基吡啶(**11**)为起始原料,经过闭环、醛基化、醛基还原、氯化、氰化、氰基水解、磷酸化得到米诺膦酸,该方法共 7 步反应,合成路线较长,收率较低,使用了剧毒物氰化钠,操作危险,同时生成的副反应较多,产品较难纯化。合成路线中使用氯化亚砜氯化,对反应设备腐蚀性强。并且使用了三氯氧磷剧毒品,放大生产时三氯氧磷后处理存在能量累积,存在安全隐患,不适合工业生产。

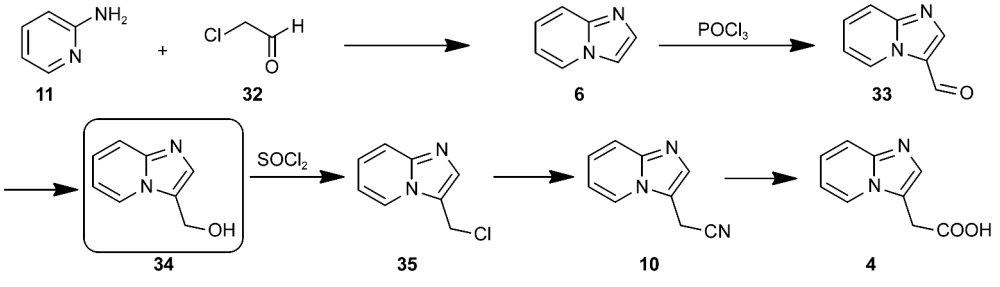


图 11 Löber 等[17]合成米诺膦酸中间体的策略

2014 年赵世明等[18]则利用咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲醇(**34**)为起始原料,通过溴代反应生成 3-溴代甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(**36**),再与 CO_2 的格氏反应得到 2-[咪唑并(1,2-α)吡啶-3-基]乙酸盐酸(**4**),与三氯化磷及亚磷酸反应得到米诺膦酸粗品,在稀盐酸中精制析晶,得到米诺膦酸一水合物(**1**)。通过对该合成策略的分析,可以发现由于引入了格氏反应,大大增加了工业生产的难度,而起始物料价格昂贵,反应路线较长,严重影响了反应效率。

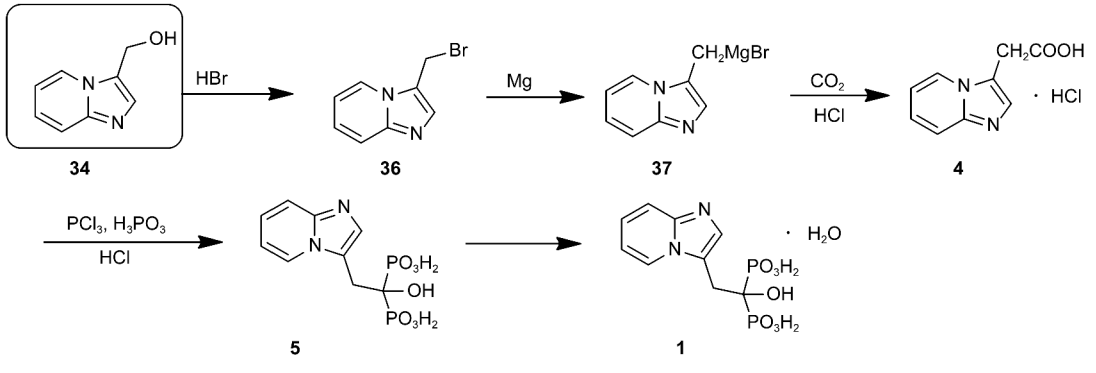


图 12 赵世明等[18]合成米诺膦酸的策略

1.5 原研企业采取的路线 原研专利[19]中对于该关键中间体 **4** 的合成并没有明确说明,但是其研发人员 Takeuchi 等[20]采用的合成策略与 20 世纪 Löber 等的合成策略较为相似(如图 13 所示),因此可以认为原研以醛类化合物 **33** 为起始物料,首先在氢化钠的作用下经 Wittig 反应得到苄基酯化物 **38**,

然后在经过钯碳的氢化还原以及水解得到2-[咪唑并(1,2-α)吡啶-3-基]乙酸(**4**),2步收率仅为39.7%。另外需要注意的是,该策略中化合物**4**由2-氨基吡啶需经过4步反应才可得到;而前文已经描述的徐峰等的合成策略(见图6)仅由2-氨基吡啶为起始物料,经2步反应(一步环合,一步水解)即可得到2-[咪唑并(1,2-α)吡啶-3-基]乙酸(**4**),且条件温和,收率可达60%以上,相较原研具有明显的优势,这种策略也成为目前企业或科研机构合成米诺膦酸关键中间体**4**的主流路线。

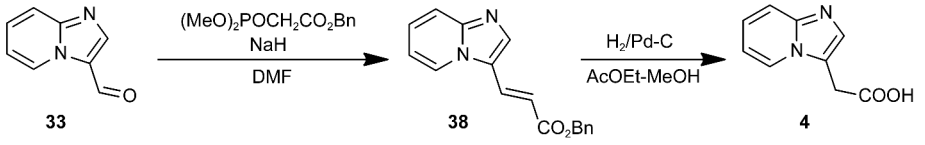


图13 原研Takeuchi等[20]合成米诺膦酸中间体的策略

2 结语

通过对国内外已发表的米诺膦酸及其关键中间体合成路线的归纳和总结,可以发现,由关键中间体**4**制备米诺膦酸的磷酸化技术已经非常成熟,目前主要的研究策略集中在利用不同的反应底物,反应条件对关键中间体2-[咪唑并(1,2-α)吡啶-3-基]乙酸(**4**)进行合成。如前文所述,经过几十年的发展,目前出现的多种方法所存在的共性是对咪唑并[1,2-a]吡啶的不同取代基进行修饰,不仅丰富了合成方法,也给研究者们提供了新的合成思路。虽然合成米诺膦酸关键中间体的方法越来越多,通过上文对比后发现,大部分的合成条件均不利于工业化大生产,仅徐峰等使用2-氨基吡啶与(*E*)-4,4-二甲氧基-2-丁烯酸乙酯进行环合的工艺比较有优势,可直接环合得到目标中间体,但前提是需要完善原料(*E*)-4,4-二甲氧基-2-丁烯酸乙酯的合成工艺,降低其生产成本。从市场角度考虑,骨质疏松症药物的国内市场容量2017年为25亿元,2018年已突破35亿元,毋庸置疑,双膦酸盐类药物因疗效显著、不良反应较少、价格低廉已成为治疗骨质疏松症的一线药物,而米诺膦酸是第三代含氮芳杂环双膦酸盐类药物,并且国内目前并未有该品种上市销售。总之,米诺膦酸的工业化生产研发工作还需要科研工作者们进一步尝试与深入研究,不断完善生产工艺,提高生产效益以及产品质量。

[参 考 文 献]

[1] 小野薬品工業株式会社. 医薬品インタビューフォーム日本病院薬剤師会のIF 記載要領2008 に準拠して作成[R]. 第5版.2012.

[2] アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム日本病院薬剤師会のIF 記載要領2008に準拠して作成[R]. 第9版.2012.

[3] 田中真, 森裕史, 清水聖, 等. 新規骨粗鬆症治療薬ミノドロン酸水和物(リカルボン錠1 mg/ボノテオ錠1 mg)の薬理学的特性および臨床効果[J]. 日薬理誌, 2009, 134(2): 149-157.

[4] 赵丽嘉, 王利华, 胡亚萍, 等. 米诺膦酸水合物[J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 479-484.

[5] 韩茉, 邹巧根, 陈茜睿,等. 高通量甲基衍生化固相萃取LC-MS/MS法定量测定人血浆内的米诺膦酸[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(1):113-118.

[6] LUIGI A, ALFONSO M, PIERLUIGI R, *et al*. Synthesis and pharmacological activities of nitriles, amides, and carboxylic acid derivatives of imidazo[1,2-a]pyridine[J]. *J Med Chem*, 1969, 12(1): 122-126.

[7] 皮士卿, 赵国庆, 沈润溥, 等. 米诺膦酸二钠的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(4): 193-194.

[8] SHASHIKANTH P, KIRAN K, BASHIR AB, *et al*. Synthesis of bridgehead nitrogen heterocycles on a solid surface[J]. *Synthetic Communications*, 2005, 35(7): 901-906.

[9] 杨利民. 一种高纯度的米诺膦酸及其制备方法:中国, CN200810101634.0[P]. 2009-09-16.

[10] 牛帅, 石创业,辛鹏凯, 等. 一种新的米诺膦酸关键中间体合成方法:中国,CN201010601380.6[P].2010-12-23.

[11] 徐峰, 张孝清, 刘科举, 等. 米诺膦酸的制备方法:中国, CN201010574507.X[P].2010-12-03.

[12] 王雪根, 何凌云, 陈彬辉, 等. 一种制备1-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚乙基-1,1-双膦酸化合物的方法[P]. 中国专利: CN201110314011.3. 2011-10-17.

[13] 赵志全, 高鹏, 潘高峰. 一种米诺膦酸的制备方法:中国, CN201310697335.9[P].2013-12-18.

[14] WANG Y, ZHANG B, ZHENG Y, *et al*. Practical and scalable preparation of Minodronic acid and Zolpidem from 2-chloroimidazole[1,2-a] pyridines[J]. *Tetrahedron*,2019,75(8):1064-1071.

[15] 何广卫, 黄金维, 李丰, 等. 一种米诺膦酸中间体的制备方法:中国,CN102250090B[P].2013-01-16.

[16] 朱高峰, 夏晶, 曹俊, 等. 米诺膦酸重要中间体的合成[J]. 广东化工, 2016, 43(10): 19.

[17] LÖBER S, HÜBNER H, GMEINER P. Azaindole derivatives with high affinity for the dopamine D4 receptor: synthesis, ligand binding studies and comparison of molecular electrostatic potential maps[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(1): 97-102.

[18] 赵世明, 李玲, 韩世磊, 等. 米诺膦酸的合成[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(11): 1307-1310.

[19] 矶村八州男, 竹内诚, 阿部哲士, 等. 杂环双膦酸衍生物的制备方法:中国,CN1027167C[P].1989-08-12.

[20] TAKEUCHI M, SAKAMOTO S, KAWAMUKI K, *et al*. Studies on novel bone resorption inhibitors. II. Synthesis and pharmacological activities of fused aza-heteroaryl bisphosphonate derivatives[J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(11): 1703-1709.

编辑:杨青/接受日期:2020-07-23