唑来膦酸合成工艺改进

王邵峰，冯　中，吴士忠，彭　壮，张贵民 *
（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：对唑来膦酸（**1**）的合成工艺进行了优化。以经济、易得的咪唑（**3**）和氯乙酸乙酯（**4**）为起始物，在叔丁醇钾碱性条件下，通过“一锅法”进行 *N*- 烷基化和水解反应，得中间体咪唑 -1- 乙酸盐酸盐（**2** 盐酸盐）。**2** 盐酸盐经三氯化磷膦酸化得 **1** 粗品，通过加大甲烷磺酸、三氯化磷的投料量，延长反应时间，收率由 46％提至 87％；**1** 粗品经水和丙酮精制得 **1**，产品未检出明显杂质（HPLC 纯度 100.0％），总收率 68％（以 **3** 计）。改进后的工艺生产成本较低，操作安全、简便，收率提高，适合工业化生产。

关键词：唑来膦酸；一锅法；膦酸化；合成；工艺改进
中图分类号：R580；TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)04-0506-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.009

Improved Synthetic Process of Zoledronic Acid

WANG Shaofeng, FENG Zhong, WU Shizhong, PENG Zhuang, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: The synthetic process of zoledronic acid (**1**) was improved. With commercially available imidazole (**3**) and ethyl chloroacetate (**4**) as raw materials, the intermediate imidazol-1-acetic acid hydrochloride (**2** hydrochloride) was obtained by *N*-alkylation and hydrolysis reaction through a “one pot method” under the presence of potassium *tert*-butanol. Crude **1** was then synthesized from **2** hydrochloride, with phosphorus trichloride as the phosphonation reagent. The yield was raised from 46% to 87% by increasing the amounts of methanesulfonic acid and phosphorus trichloride and prolonging the reaction time. After recrystallization from water and acetone, **1** was obtained in 68% yield (based on **3**) with HPLC purity of 100.0% . The improved process has the characteristics of low production cost, safer and simpler operation and high yield, which makes it amenable for industrial production.

Key Words: zoledronic acid; one-pot process; phosphonation; synthesis; process improvement

诺华公司研发的唑来膦酸（**1**），化学名为［1- 羟基 -2-（1*H*- 咪唑 -1- 基）亚乙基］二膦酸一水合物[1]，于 2000 年 10 月首次在加拿大获批上市，商品名为 Zometa®。2004 年 8 月通过原国家食品药品监督管理局审批，在国内上市。**1** 可选择性作用于骨骼，是治疗骨质疏松症、骨转移疾病的重要药物[2]，并具有用量小、疗效强、耐受性良好等优点[3]。

1 已被 EP 11.0、《美国药典 / 国家处方集》（USP-NF 2023）、《英国药典》（BP 2023）、《印度药典》（IP 2010）收录，但尚未被 ChP 收录。这些药典共收录了 6 个杂质，分别为 2-［1-（2- 羟基 -2,2- 二膦酰基乙基）-1*H*- 咪唑 -3- 鎓 -3- 基］乙酸盐（杂质 A）、2-［1-（2- 羟基 -2,2- 二膦酰基乙基）-1*H*- 咪唑 -3- 鎓 -3- 基］-1- 羟基 -1,1- 二膦酸（杂质 B），咪唑（**3**，杂质 C）、咪唑 -1- 乙酸（**2**，杂质 D）、亚磷酸（杂质 E）和磷酸（杂质 F），如图 1 所示。

收稿日期：2023-12-29
基金项目：泰山产业领军人才项目（tscx202306086）
作者简介：王邵峰（1989—），男，博士，从事创新药物及药物合成工艺研究。
通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事药物研发及工程化的研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

1 的合成方法已有较多文献[4—11]报道，整体思路大致相同，即以乙酰咪唑、三甲基硅烷基咪唑或 **3** 为原料，与溴乙酸乙酯或氯乙酸叔丁酯等发生 *N*-烷基化反应，再经酸性水解生成中间体 **2**；**2** 在非质子溶剂中（如甲苯、氯苯、二噁烷）与膦酸化试剂（如三氯化磷、五氯化磷、三氯氧磷、膦酰氯）反应构建碳磷键，得到目标产物 **1**（图 2）。总收率 10%～45%[4—11]，纯度 99.97%。

目前 **1** 的合成方法有以下不足。①原料价格昂贵，如合格的乙酰咪唑、三甲基硅烷基咪唑的市场价格约为每 1 kg 2 600 元和每 1 kg 2 000 元；②化合物 **2** 合成过程中使用的相转移催化剂（如四丁基溴化铵）和离子液体（如正丁基 -3- 甲基咪唑四氟硼酸盐），较难除去，需采用柱色谱或多次过滤、萃取等方式；③膦酸化为高温非均相反应，杂质 A 和杂质 B 易超标，后处理烦琐，涉及蒸馏除水、多次萃取、多次调节 pH 值、重结晶等步骤。

近期，为克服膦酸化高温非均相反应带来的安全性问题，文献[12—14]报道了以甲烷磺酸为溶剂、三氯化磷为膦酸化试剂的路线，收率 46%（以 **2** 计），纯度 98%。这种方法可实现均相反应，同时降低了反应温度；然而，也存在后处理烦琐、使用大量活性炭、总收率和纯度不高等问题。因此，**1** 的工业化生产尚面临质量难以达标、批次量受限、能耗高、不环保等问题。

本研究优化了中间体 **2** 和 **1** 粗品的合成工艺，经济高效，适合工业化生产（图 3）。

以经济、易得的 **3** 和氯乙酸乙酯（**4**）为起始原料、叔丁醇钾为碱、四氢呋喃为溶剂，“一锅法”完成 *N*- 烷基化和水解反应，得中间体 **2** 盐酸盐，收率 85%，纯度 99.82%。**2** 盐酸盐以甲烷磺酸为溶剂、三氯化磷为膦酸化试剂，经膦酸化和水解 2 步反应，制得 **1** 粗品。**1** 粗品经水和丙酮精制得 **1**，总收率 68%（以 **3** 计），产品未检出明显杂质。

与文献报道路线相比，改进后的工艺有以下优势。①“一锅法”步骤避免了相转移催化剂和离子液体的使用，且无后续烦琐操作。②膦酸化反应以甲烷磺酸为溶剂，避免了非均相反应状态，且条件温和。③通过加大甲烷磺酸、三氯化磷的投料量，延长反应时间至 6 h，该步收率由 46%提至 87%。

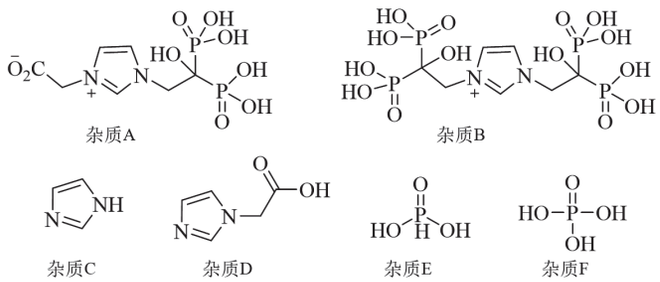


图 1　药典收录的 1 杂质

Fig.1　Impurities of **1** Incorporate in Pharmacopoeias

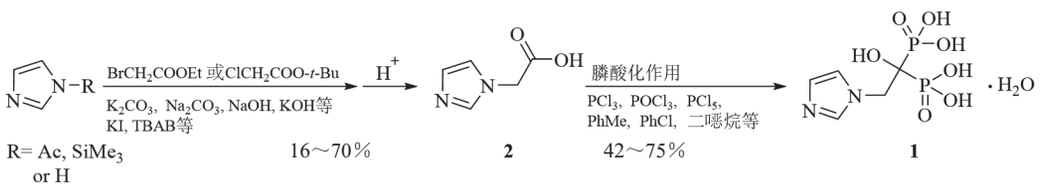


图 2　已报道 1 的文献[4—11]合成路线

Fig.2　Reported Synthetic Route of **1** in Literature[4—11]

④降低膦酸化反应温度至 75 ℃，避免颜色形成，优化了后处理，不涉及活性炭的使用和脱色过程。⑤优化后的工艺，提高到了产品纯度，原 98%（杂质主要为杂质 A 和杂质 B），公斤级制备的 **1** 经检验显示除有痕量亚磷酸（杂质 E）外，不含有其他杂质（表 1）。

实验部分

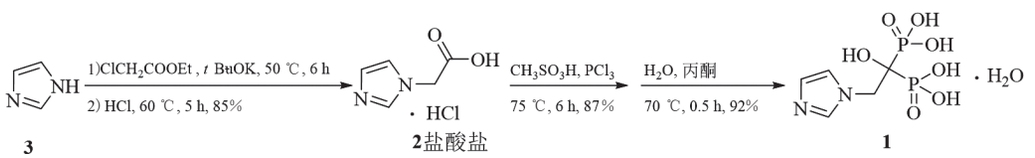
仪器：德国 Kofler 显微熔点测定仪，德国 Bruker Avance Neo 600 MHz 型核磁共振仪，美国 Thermo 公司 UltiMate 3000 型高效液相色谱仪，上海科兴仪器 RAT-100L 型双层玻璃反应釜。

咪唑 -1- 乙酸盐酸盐（**2** 盐酸盐）

将叔丁醇钾（5.27 kg，47.0 mol，昆山华生泰生物技术有限公司）、四氢呋喃（80 L）和 **3**（3.20 kg，47.0 mol，济南汇丰达化工有限公司）依次加至 100 L 双层玻璃反应釜中，室温搅拌 4 h 后，降至 10 ℃，滴加 **4**（3.20 kg，48.0 mol，山东百洋生物科技有限公司），滴毕，升至 50 ℃，反应 6 h。TLC［展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 10 ∶ 1）］跟踪反应。反应液于 50 ～ 60 ℃减压浓缩至无明显回流，加 38%浓盐酸（10 L）和纯化水（12 L），升至 60 ℃，搅拌反应 5 h，TLC（条件同上）跟踪反应。反应液降至 20 ℃，加入无水乙醇（20 L），析出大量白色固体，继续搅拌析晶 3 h。离心（1 500×*g*）甩料，于 50 ℃减压干燥 4 h，得到白色固体 **2** 盐酸盐（6.50 kg，85%），纯度 99.82%［HPLC 归一化法：色谱柱 ACE Excel 5 Super C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.02 mol/L 己烷磺酸钠、甲醇和磷酸（体积比 75 ∶ 25 ∶ 0.1）；流速 1.0 mL/min；检测波长 215 nm；柱温 30 ℃；保留时间 5.4 min］。mp 192 ～ 194 ℃（文献[15]：193 ～ 194 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, D_2O）δ: 5.12（s, 2H）, 7.50（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 8.85（s, 1H）；^{13}C NMR（125 MHz, D_2O）δ: 49.9, 119.5, 123.1, 136.0, 170.3。

唑来膦酸（**1**）

将甲烷磺酸（26.90 kg，279.9 mol，南京维奥化工有限公司）和 **2** 盐酸盐（6.50 kg，40.0 mol）依次加至 100 L 反应釜中，完全溶解后滴加三氯化磷（23.34 kg，170.0 mol，南京维奥化工有限公司）。滴毕，升至 75 ℃，反应 6 h。反应液降至 40 ℃，加入纯化水（50 L），再升至 100 ℃回流反应 3 h，TLC［展开剂 正庚烷和乙酸乙酯（体积比 20 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至 20 ℃，用 10 mol/L



3　　**2**盐酸盐　　**1**

图 3　1 的合成工艺优化

Fig.3　Improved Synthetic Route of **1**

表 1　1 的杂质控制情况

Tab.1　Impurities of **1** and Their Control Limits

杂质名称	USP-NF 2023 标准	EP 11.0 标准	公司标准	批检验结果		
				批次 1	批次 2	批次 3
杂质 A	≤ 0.15%	≤ 0.10%	≤ 0.10%	—	—	—
杂质 B	≤ 0.50%	≤ 0.50%	≤ 0.10%	—	—	—
杂质 C	≤ 0.15%	≤ 0.10%	≤ 0.10%	—	—	—
杂质 D	≤ 0.10%	≤ 0.10%	≤ 0.10%	—	—	—
杂质 E	≤ 0.50%	≤ 0.15%	≤ 0.10%	0.000 84%	0.000 93%	0.000 8%
杂质 F	≤ 0.50%	≤ 0.15%	≤ 0.10%	—	—	—
其他单杂	≤ 0.10%	≤ 0.10%	≤ 0.10%	—	—	—
总杂	≤ 0.80%	≤ 0.50%	≤ 0.30%	0.000 84%	0.000 93%	0.000 8%

氢氧化钠溶液调至 pH 1 ～ 2 后，搅拌析晶 5 h。离心 (1 500×*g*) 甩料，于 50 ℃减压干燥 6 h，得到白色固体 **1** 粗品 (10.09 kg，87％)，纯度 99.96％ [HPLC 归一化法：色谱柱 ACE Excel 5 Super C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 体积比 25 ∶ 75 的乙腈和溶液 A(将无水磷酸氢二钠 5.88 g、四丁基硫酸氢铵 5.24 g、氢氧化钠 0.14 g 和乙二胺四乙酸二钠 0.08 g 加至 1 L 量杯中，加水 750 mL 溶解，混合均匀即得)；流速 0.8 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 215 nm。保留时间为 7.2 min]。

精制：将 **1** 粗品 (10.09 kg，34.8 mol) 和纯化水 (60 L) 依次加至 100 L 反应釜中，升至 70 ℃，搅拌至溶清，保温 0.5 h 后降至 50 ℃，加丙酮 (20 L)。降至 20 ℃后搅拌析晶 3 h。离心 (1 500×*g*) 甩料，于 50 ℃减压干燥 6 h，得白色固体 **1** (9.28 kg，92％)，纯度 100.0％ [HPLC 归一化法：色谱柱 ACE Excel 5 Super C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 体积比 4 ∶ 96 的乙腈和溶液 B(将辛烷磺酸钠 10.8 g、乙二胺四乙酸二钠 37 mg、高氯酸 10 mL 和磷酸 2 mL 用水稀释至 1 000 mL，混合均匀即得)；流速 0.6 mL/min；柱温 20 ℃；检测波长 215 nm。保留时间为 6 min]。mp 237 ～ 238 ℃ [文献[15]：238 ～ 239 ℃]。^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) δ: 4.69 ～ 4.72 (m, 2H), 7.38 ～ 7.39 (m, 1H), 7.53 ～ 7.54 (m, 1H), 8.73 (t, *J*=1.3 Hz, 1H)；^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ: 55.44, 75.72 (t, *J*=134.3 Hz), 121.25, 126.93, 138.84；^{31}P NMR (243 MHz, D_2O) δ: 14.10 (t, *J*=8.9 Hz)。ESI-MS (*m*/*z*): 271.0 [M－H_2O－H]$^-$。

参考文献：

[1] NIELSEN P E. Peptide nucleic acid. A molecule with two identities [J]. *Acc Chem Res*, 1999, **32**(7): 624-630.

[2] 蒋 晔, 张晓青, 徐智儒. 唑来膦酸的临床研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, (9): 51-53。

[3] PERRY C M, FIGGITT D P. Zoledronic acid: a review of its use in patients with advanced cancer [J]. *Drugs*, 2004, **64**(11): 1197-1211.

[4] KAMIJO T, YAMAMOTO R, HARADA H, *et al*. An improved and convenient procedure for the synthesis of 1-substituted imidazoles [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, **31**: 1213-1221.

[5] BIRKOFER L, RICHTER P, RITTER A. Aktivierung "*N*-haltiger heterocyclen durch" silylierung [J]. *Chem Ber*, 1960, **93**: 2804-2809.

[6] 殷吉磊, 刘力超, 匡建明, 等. 唑来膦酸的合成工艺研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2019, **44**(8): 938-941。

[7] 万 嵘, 汪海波. 唑来膦酸的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, **34**(11): 543-544.

[8] 李 杰. 唑来膦酸中试工艺和杂质研究 [D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2015.

[9] 罗君陶, 王新仙, 卢定强. 骨质疏松症治疗药唑来膦酸的合成工艺改进 [J]. 生物加工过程, 2024, **22**(1): 75-80.

[10] 程传玲, 汪 洋, 郝二军, 等. 新药唑来膦酸钠的合成工艺改进 [J]. 合成化学, 2010, **18**(4): 517-519。

[11] JAEGGI K A, WIDLER L. Substituted alkanediphosphonic acid and pharmaceutical use: US, 4939130 [P]. 1990-07-03.

[12] KEGLEVICH G, GRÜN A, ARADI K, *et al*. Optimized synthesis of *N*-heterocyclic dronic acids; closing a black-box era [J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(21): 2744-2746.

[13] GARADNAY S, NEU JOZSEF, KEGLEVICH G, *et al*. Novel process for the preparation of dronic acids: WO, 2012107787 [P]. 2012-08-16.

[14] KEGLEVICH G, GRÜN A, GARADNAY S, *et al*. Rational synthesis of dronic acid derivatives [J]. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2015, **190**(12): 2116-2124.

[15] 董华青, 高建荣, 贾建洪. 异环型双膦酸类药物唑来膦酸合成新工艺研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2008, (2): 141-143.