研究论文

米诺膦酸二聚体的合成和结构确证

朱冉冉，田天恩，王建耀，董志奎
（扬子江药业集团北京海燕药业有限公司，北京 102206）

摘要：为控制米诺膦酸的质量，基于生产工艺确定其存在二聚体有关物质。采用2-（咪唑并［1,2-*a*］吡啶-3-基）乙酸为原料，仅使用单一磷酸化试剂三氯化磷，甲磺酸（5.5倍物质的量）作为反应溶剂，在温和条件下即实现了米诺膦酸二聚体，即［2,5-二羟基-3,6-双（咪唑［1,2-*a*］吡啶-3-基甲基）-2,5-二氧基-1,4,2,5-二氧二膦-3,6-二酰基］双（膦酸）的高效合成，收率达到50%以上，纯度不低于99.0%，结构经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、^{31}P NMR和HRMS确证，可作为米诺膦酸质量研究的对照品。

关键词：米诺膦酸；有关物质；质量控制；二聚体；结构确证
中图分类号：R971.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)04-0474-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.006

Synthesis and Structural Confirmation of the Dimer of Minodronic Acid

ZHU Ranran, TIAN Tianen, WANG Jianyao, DONG Zhikui
(*Yangtze River Pharmaceutical Group Beijing Haiyan Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102206*)

ABSTRACT: In order to control the quality of minodronic acid, this study determined the dimer, [2,5-dihydroxy-3,6-*bis*(imidazole[1,2-*a*]pyridin-3-ylmethyl)-2,5-dioxo-1,4,2,5-dioxodiphosphine-3,6-diacyl]*bis*(phosphonic acid), a relative substance of minodronic acid based on the production process of minodronic acid. It was obtained by the new strategy by reaction of 2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)acetic acid with phosphorus trichloride in methanesulfonic acid(5.5 times amount of substance). The yield was more than 50%, and the purity was not less than 99.0%. The structure of the dimer was confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR and high resolution mass spectrometry(HRMS), which could be used as a standard for the quality study of minodronic acid.

Key Words: minodronic acid; relative substance; quality control; dimer; structure confirmation

米诺膦酸（minodronic acid，**1**）系含氮芳杂环双膦酸盐类药物，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，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[1—2]。该药由日本Astellas制药株式会社和日本小野药品工业株式会社共同开发，于2009年1月在日本上市，商品名分别为Bonoteo®（Astellas制药）和Recalbon®（小野药品）。**1**可抑制破骨细胞内法尼焦磷酸（farnesyl pyrophosphate）合成酶的活性，从而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。另外由于其给药量小、患者依从性好、消化道不良反应发生率较其他双膦酸类药物少，且能拮抗骨髓瘤和肿瘤引起的骨质溶解作用，临床应用广泛[3—4]。

1的制备，可以2-（咪唑并［1,2-*a*］吡啶-3-基）-乙酸（**2**）为原料[5]，在适当溶剂中与磷酸化试剂反应制得。磷酸化试剂常用三氯化磷和亚磷酸的组合物，常用溶剂有氯苯、甲苯、二苯醚和二噁烷

收稿日期：2022-12-08
作者简介：朱冉冉(1987—)，男，博士，从事药物及中间体的研发工作。
E-mail：zhuranran@yangzijiang.com

等[6—13]，但制得的 **1** 原料药中常会存在米诺膦酸二聚体，化学名为［2,5- 二羟基 -3,6- 双（咪唑［1,2-*a*］吡啶 -3- 基甲基）-2,5- 二氧基 -1,4,2,5- 二氧二膦 -3,6- 二酰基］双（膦酸）（**4**），且无法通过简单的后处理或精制工艺有效去除，影响 **1** 原料药及其制剂质量。对药品中的杂质进行规范的合成研究和分析将更有利于有效控制原料药的质量和安全性，同时对药品的临床使用也具有重要的意义。

目前 **4** 的制备有 2 种方法（图 1）[14—15]。①用 **2** 经酰化得到中间体酸酐，随后在三氯化磷作用下得到 **4**。②用 **2** 先后经过酰氯化、磷酸化、二聚环合、水解等工序得到 **4**。

上述方法总体而言反应步骤较多、处理烦琐，总收率较低且产物表征数据不完善。本研究以 **2** 为原料，以三氯化磷为磷酸化试剂、甲磺酸（5.5 倍物质的量）为溶剂，体系内经过酰氯化、磷酸化和酯化环合反应制得 **4**（图 2），收率达到 61.9%，纯度 99.06%。产物结构经 NMR 和 HRMS 确证。

实验部分

于室温向 1 L 三口瓶中依次加入甲磺酸（264 g，2.75 mol）和 **2**（江苏海慈药业有限公司，含量 98%，88 g，0.5 mol），充分搅拌，室温条件下 10 min 内滴加三氯化磷（283 g，2.0 mol），反应体系连接氯化氢尾气吸收装置，滴毕升温至 78 ～ 85 ℃反应 6 h。停止加热，冷却至 30 ℃，缓慢滴加纯化水（350 g，19.4 mol），期间控温于 50 ～ 55 ℃，滴毕搅拌 30 min，抽滤，滤液投入 3 L 反应釜中，室温搅拌下缓慢加入 10 mol/L 氢氧化钠溶液（750 g，7.5 mol）调至 pH 1.8 ～ 2.0，继续搅拌析晶 6 h。抽滤，滤饼依次用水（500 ml）和无水乙醇（500 ml）洗涤，于（50±5）℃鼓风干燥，得 **4** 粗品（136 g），于（25±5）℃加至 10 L 反应釜中，加入 1 mol/L 盐酸（5.5 kg，5.5 mol），搅拌均匀，升温至回流（约 95 ℃），溶清后趁热过滤，滤饼依次用纯化水（500 ml）和无水乙醇（500 ml）洗涤，于（50±5）℃鼓风干燥，得白色粉末状固体 **2**（94 g，61.9%），mp 244 ～ 246 ℃。纯度 99.06%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters T3 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.01mol/L 磷酸盐缓冲液（取磷酸二氢钾 1.36 g、氢氧化钠 0.24 g、无水焦磷酸钠 2.65 g、四丁基氢氧化铵溶液 1.6 g，加水 1 000 ml，用磷酸调至 pH 7.05±0.05，再精密加入乙腈 10 ml，混匀）；检

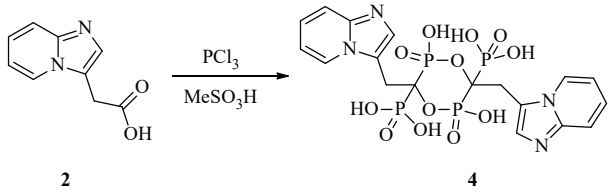
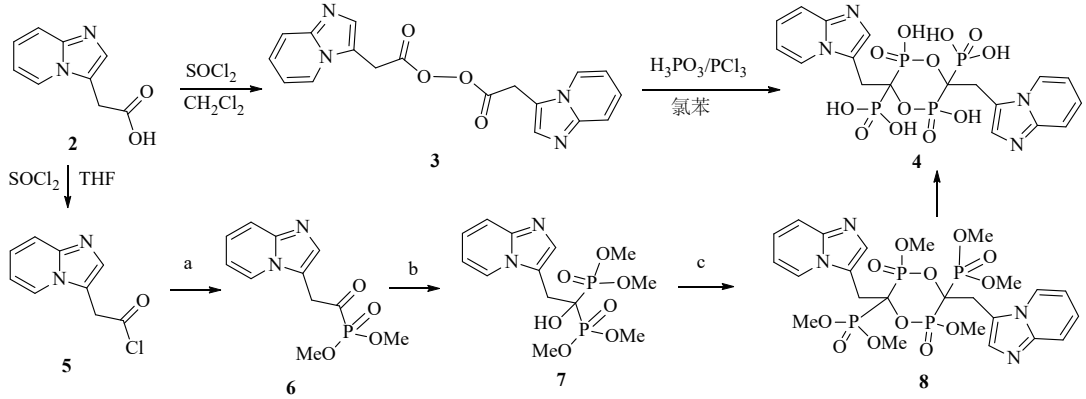


图 2　4 的合成路线

Fig.2　Synthesis Route of **4**



a－ 亚磷酸三甲酯，CH_2Cl_2；b－ 甲基双（三甲基硅基）亚磷酸盐，CH_2Cl_2；c－ 三乙醇胺 /EDCI/HOBt/DMAP，DMF

图 1　4 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Routes of **4** in Literature

测波长 220 nm；柱温 30 ℃；流速 1.0 ml/min。与 **1** 的相对保留时间为 3.7]。HRMS (*m*/*z*)：609.117 2 [M+H]$^+$；^{1}H NMR (500 MHz, NaOD+D_2O) δ: 8.58 (d, *J*=7.0 Hz, 2H, ArH), 7.67 (s, 2H, ArH), 7.38 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, ArH), 7.16 ～ 7.19 (m, 2H, ArH), 6.83 ～ 6.86 (m, 2H, ArH), 3.83 ～ 3.88 (m, 2H, CH_2), 3.67 ～ 3.71 (m, 2H, CH_2)；^{13}C NMR (125 MHz, NaOD+D_2O) δ: 144.6, 132.6, 126.5, 124.7, 123.4, 115.1, 111.7, 84.6 (m), 30.1；^{31}P NMR (202 MHz, NaOD+D_2O) δ: 12.21, 8.01。

参考文献：

[1] TAKASHI M, TOSHIOMI M. Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism: minodronic acid hydrate [J]. *Clin Calcium*, 2007, **17**(1): 88-92.

[2] TANAKA M, HOSOYA A, MORI H, *et al*. Minodronic acid induces morphological changes in osteoclasts at bone resorption sites and reaches a level required for antagonism of purinergic P2X2/3 receptors [J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, **36**(1): 54-63.

[3] TANISHIMA S, MORIO Y. A review of minodronic acid hydrate for the treatment of osteoporosis [J]. *Clin Interv Aging*, 2013, **8**: 185-189.

[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] 欧永玉, 朱冉冉, 田天恩, 等. 米诺膦酸关键中间体合成工艺研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(11): 1008-1031.

[6] ISOMURA Y, TAKEUCHI M. Crystal of monohydrate of heterocyclic *bis* (phosphonic acid) derivative: US, 5480875A [P]. 1996-01-02.

[7] 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.

[8] 王 伟, 金 华, 王佳静, 等. 米诺膦酸的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(5): 321-323.

[9] 聂红梅, 李建爱, 于见梅. 一种用于治疗骨质疏松的米诺膦酸的制备方法: 中国, 105153232 [P]. 2015-10-17.

[10] 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.

[11] 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.

[12] PANDEY S C, HAIDER H, SAXENA S, *et al*. Process for producing biphosphonic acids and forms thereof: US, 7872144 [P]. 2009-12-17.

[13] GIBSON A M, MENDIZABAL M, PITHER R, *et al*. Radiolabelled bisphosphonates and method: US, 6534488 [P]. 2003-03-18.

[14] 陈国祥, 张 广, 辛 妮, 等. 一种米诺膦酸工艺杂质的制备方法: 中国, 109456363 [P]. 2018-11-01.

[15] 谢建新. 一种米诺膦酸二聚体的合成方法: 中国, 11233933 [P]. 2020-03-24.