米诺膦酸的磷酸化合成工艺改进

朱冉冉，卫正华，韩 硕，赵新清，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 102200）

摘要：该文对米诺膦酸的磷酸化合成工艺进行了改进。该工艺以（咪唑并［1,2-*a*］吡啶 -3- 基）乙酸（**2**）为原料，甲磺酸做溶剂，仅使用三氯化磷为磷酸化试剂，不需亚磷酸和有机溶剂，产品收率 82.4%，纯度 99.82%；避免了非均相的反应状态，反应条件更加温和，成本降低，

关键词：米诺膦酸；骨质疏松症；磷酸化；工艺改进
中图分类号：R971.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)02-0213-03
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.008

Improved Phosphorylation Process for Synthesis of Minodronic Acid

ZHU Ranran, WEI Zhenghua, HAN Shuo, ZHAO Xinqing, TIAN Tianen, WANG Jianyao, DONG Zhikui
(*Beijing Haiyan Pharmaceutical Co., Ltd., Yangtze River Pharmaceutical Group, Beijing 102200*)

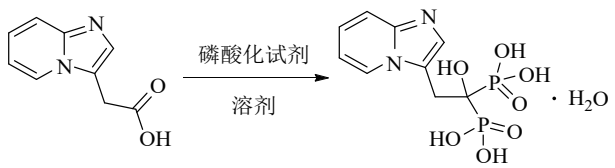
ABSTRACT: In this study, the synthesis of minodronic acid by phosphorylation was improved. Started from (imidazolo[1,2-*a*]pyridin-3-yl) acetic acid (**2**), the phosphorylation was carried out only with phosphorus trichloride in methanesulfonic acid (as solvent). The product was obtained in a yield of 82.4% and a purity of 99.82%. The process did not use phosphorous acid and any organic solvent, so the heterogeneous reaction state was avoided. These reaction conditions were mild, and the production cost was reduced.

Key Words: minodronic acid; osteoporosis; phosphorylation; improved synthesis

米诺膦酸（minodronic acid，**1**），化学名为 1-羟基 -2-［咪唑并［1,2-*a*］吡啶 -3- 基］乙基 -1,1- 双膦酸，为第三代含氮芳杂环双膦酸盐类药物，由日本安斯泰来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®（安斯泰来制药）和 Recalbon®（小野药品）[1—2]，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，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—4]。

收稿日期：2022-08-12
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

1 的合成，可以（咪唑并［1,2-*a*］吡啶 -3- 基）-乙酸（**2**）为前体 [5]，在氯苯 [6—7]、甲苯 [8—10]、二苯醚 [11] 或二噁烷 [12—13] 等溶剂中，与三氯化磷和亚磷酸的组合物进行磷酸化（图 1）。但由于为非均相体系，在反应过程中体系会变得异常黏稠 [14]，产生巨大阻力，严重阻碍搅拌桨运转，反应体系被迫在无搅拌条件下加热回流，造成以下不足：①反应不完全，收率较低（35%～ 55%），单杂容易超标，产品质量难以保证；②高温条件下进行磷酸化反应，易出现剧烈放热及产气现象，热量和气体局部堆积，得不到有效释放，这会对工业生产造成严重的安全隐患；③反应后处理烦琐，包括分离有机相、多次浓缩除水等操作。由于上述操作限制，**1** 的工业化生产主要面临着质量难以达到要求、生产批量受限、能耗较高、安全环保等一系列问题。



2　　**1**

图 1　1 的磷酸化

Fig.1　Phosphorylation of **1**

因此，本研究主要对上述磷酸化中会出现的非均相反应进行优化：以甲磺酸为溶剂，三氯化磷为磷酸化试剂，避免同时使用三氯化磷和亚磷酸；反应温度由 110 ～ 120 ℃降低至 75 ～ 85 ℃，反应结束后用碱液调节 pH 值即可析出成品，纯度 >99.8%（HPLC 归一化法）。

改进后的工艺避免了非均相反应状态，反应条件更加温和，成本降低，产品质量和收率都得到明显提升，可进行百公斤级别的原料药制备。磷酸化过程收率由 45%提升至 80%以上，多批次检测结果显示单杂含量稳定在 0.1%以下。同时纯化步骤采用碱液调 pH 值，成品由反应液中自主析出，避免了对大量水分的浓缩过程，不仅简化了操作流程，也避免了能耗高、环保压力大等一系列问题。新旧工艺参数详见表 1（表 1 中数据均为多批验证数据均值）。

实验部分

米诺膦酸（1）

室温向 3 L 三口瓶中依次加入甲磺酸（528 g，5.5 mol）、**2**（按文献[6]自制，纯度 99.5%，176 g，1.0 mol），搅拌至完全溶解，10 min 内滴加三氯化磷（565 g，4.1 mol），反应体系连接氯化氢尾气吸收装置，升温至 78 ～ 85 ℃反应 6 h。降温至 30 ℃，滴加纯化水（700 g），滴毕于（105±5）℃反应 2 h，反应结束后抽滤，滤液投入 5 L 反应瓶中，室温搅拌下加入 10 mol/L 氢氧化钠溶液（150 g）调至 pH 1 ～ 2，析出固体，继续搅拌析晶 12 h。抽滤，滤饼依次用水（1 L）和（1 L）无水乙醇洗涤，于（50±5）℃鼓风干燥，得 **1** 粗品（300 g）。

室温向 20 L 反应釜中加入上述 **1** 粗品、1 mol/L 盐酸（12 kg），搅拌均匀，升温至回流（约 95 ℃），溶清后降温至室温，析晶 12 h。抽滤，滤饼依次用水（1 L）和无水乙醇（1 L）洗涤，置（50±5）℃真空干燥器中，鼓风干燥，得白色沙状固体 **1**（280 g，82.4%），mp 249.5 ～ 250.5 ℃（文献[6]：250 ℃）。纯度 99.82%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters T3 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 含 1%乙腈、10 mmol/L 焦磷酸钠和 2.5 mmol/L 四丁基氢氧化铵的溶液（加磷酸调至 pH 7.0 ～ 7.1）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm］。LC-MS（*m*/*z*）：323.014 2［M+H］$^+$；^{1}H NMR（500 MHz, D_2O）δ: 8.44（d, *J*=7.0 Hz, 1H, ArH）, 7.44（s, 1H, ArH）, 7.32 ～ 7.34（m, 1H, ArH）, 7.12 ～ 7.14（m, 1H, ArH）, 6.77 ～ 6.78（m, 1H, ArH）, 3.48 ～ 3.52（m, 2H, CH_2）；^{13}C NMR（125 MHz, D_2O）δ: 145.1, 131.9, 125.9, 125.2, 122.6, 115.3, 112.0, 74.92, 28.1；^{31}P NMR（202 MHz, D_2O）δ: 17.88, 17.82。热重分析（TGA）和差示扫描量热（DSC）法检测结果（图 2）显示，**1** 在 130 ～ 180 ℃具有明显的失重阶段，并伴随吸热现象，失重为 4.0%～ 6.0%，理论含水量为 5.3%。

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

表 1　新旧工艺参数对比

Tab.1　Comparison of New and Old Process Parameters

方案	溶剂及用量	磷酸化试剂及用量	磷酸化温度/℃	**1** 收率 /%	**1** 纯度 /%	每公斤成本/万元
旧工艺	甲苯，10 倍体积量	PCl_3（2.8 倍物质的量）+H_3PO_3（2 倍物质的量）	110～120	45	99.6	5.5
新工艺	甲磺酸，5.5 倍物质的量	PCl_3（4.1 倍物质的量）	75～85	82	99.8	2.5

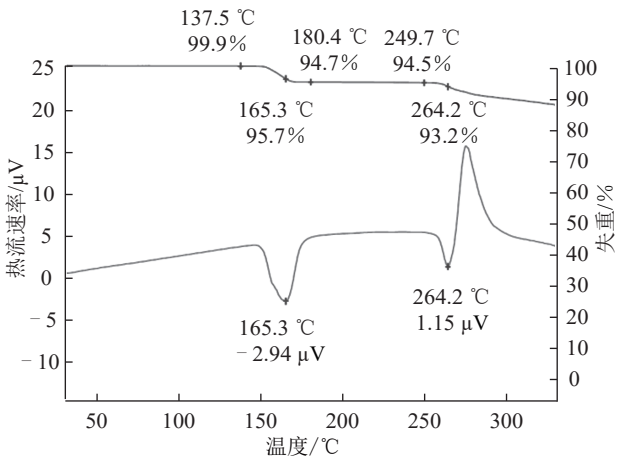


图 2 1 的 DSC 和 TGA 曲线

Fig.2 The DSC and TGA Curves of **1**

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] GYÖRGY K, ALAJOS G, KLÁRA A, *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] NAGY D I, GRÜN A, GARADNAY S, *et al*. Synthesis of hydroxymethylenebisphosphonic acid derivatives in different solvents [J]. *Molecules*, 2016, **21**(8): 1046.