比拉斯汀的合成新工艺

张乃华[1,3]，祝士国[1,3]，刘　统[1,3]，贾俊豪[1,3]，张贵民[1,2,3]*

（1. 山东新时代药业有限公司，山东临沂 273400；2. 鲁南制药集团股份有限公司，山东临沂 276000；3. 山东省手性制药技术创新中心，山东临沂 276000）

摘要：报道了比拉斯汀（**1**）的合成新工艺。以市售 1-（2- 乙氧基乙基）-2-（4- 哌啶基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑（**2**）为起始原料，与 2- 氯乙醇反应，得 2-［1-（2- 羟乙基）哌啶 -4- 基］-1-（2- 乙氧基乙基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑（**3**）。**3** 经 *N*- 溴代琥珀酰亚胺 / 三苯基膦溴代，得 2-［1-（2- 溴乙基）哌啶 -4- 基］-1-（2- 乙氧基乙基）-1*H*- 苯并［*d*］咪唑（**4**）。**4** 与 2-（4- 溴苯基）-2- 甲基乙酸甲酯（**5**）经 Nigishi 交叉偶联、成盐，得比拉斯汀甲酯盐酸盐（**6**）。**6** 在碱性条件下水解，再经甲醇重结晶后，得目标产物 **1**。总收率 70.7%，纯度 99.7%。该工艺操作简便，反应条件温和，适合工业化生产，其中由化合物 **4** 和 **5** 制备 **6** 的方法为首次报道。

关键词：比拉斯汀；抗组胺药；合成；工艺改进；溴代；Nigishi 交叉偶联反应

中图分类号：TQ460.6；R976　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0292-05

引用：张乃华, 祝士国, 刘　统, 等. 比拉斯汀的合成新工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(3): 292-296. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.005

A Novel Synthetic Process of Bilastine

ZHANG Naihua[1], ZHU Shiguo[1], LIU Tong[1], JIA Junhao[1], ZHANG Guimin[1,2,3]*

(*1. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400; 2. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000; 3. Shandong Technology Innovation Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi 276000*)

ABSTRACT: A new synthetic process of bilastine (**1**) has been reported. Commercially available 1-(2-ethoxyethyl)-2-(piperidin-4-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**2**) was reacted with 2-chloroethan-1-ol to afford 2-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**3**). Compound **3** was transformed into 2-[1-(2-bromoethyl)piperidin-4-yl]-1-(2-ethoxyethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (**4**) by bromination reaction in the presence of *N*-bromosuccinimide/triphenylphosphine system. Bilastine methyl ester hydrochloride (**6**) was obtained through Nigishi cross-coupling reaction from **4** and methyl 2-(4-bromophenyl)-2-methylpropanoate (**5**), followed by salification with hydrochloric acid. Finally, the target compound **1** was obtained through hydrolysis reaction of **6** and recrystallization from methanol. The total yield was 70.7% with a purity of 99.7% . The novel synthetic process has mild reaction conditions and simple operation, which makes it suitable for industrial production. The synthetic method for **6** from **4** and **5** was reported for the first time.

Key Words: bilastine; antihistaminics; systhesis; process improvement; bromination; Nigishi cross-coupling reaction

比拉斯汀（bilastine，**1**，图 1），化学名为 2-［4-［2-［4-［1-（2- 乙氧基乙基）苯并［*d*］咪唑 -2- 基］哌啶 -1- 基］乙基］苯基］-2- 甲基丙酸，是由西班牙 FAES 制药公司研发的第 2 代组胺 H_1 受体拮抗药，具有高效、高选择性、高安全性的特点。2012 年 8 月，**1** 经欧洲人用医药产品委员会批准上市，用于治疗过敏性鼻炎和荨麻疹。**1** 口服给药吸收迅速，具有良好的耐受性和较高的生物利用度，安全性良好，无镇静作用及心脏毒性[1-3]。

收稿日期：2025-07-30

作者简介：张乃华，硕士，工程师，从事仿制药物研究。

通信作者：张贵民，研究员，从事药物研发及工程化研究。

目前，**1** 的合成方法较多[4-13]，如图 1 所示。

路线①：以 4- 溴苯乙酸甲酯（**7**）为原料，苄位经碘甲烷 / 氢化钠双甲基化制得 2-(4- 溴苯基)-2- 甲基乙酸甲酯（**5**）。**5** 再依次经水解、羧基保护、格氏反应，得 2-[4-[2-(4,4- 二甲基 -4,5- 二氢噁唑 -2- 基) 丙烷 -2- 基] 苯基] 乙醇（**11**），然后羟基经离去基团（如 Cl、Br、I、磺酸酯等）取代活化后，经 2-(4- 哌啶基)-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（**13**）、2- 氯乙基乙醚（**15**）取代，最后水解得 **1**[4]。

该路线反应条件苛刻，涉及丁基锂或格氏试剂；由于基团兼容性较差，需特殊噁唑环来保护羧基，增加了操作步骤；羟乙基化试剂（环氧乙烷）及甲基化试剂（碘甲烷）沸点低、毒性较大、安全性较低，不适合工业化生产。

路线②：以 α,α- 二甲基苯乙酸酯（**17**）为原料，与卤乙酰卤（**18**）经傅 - 克酰化反应后，再经 Wolff-Kishner- 黄鸣龙反应，得 α,α- 二甲基 -4-(2- 卤乙基)- 苯乙酸甲酯（**20**），**20** 与 1-(2- 乙氧基乙基)-2-(4- 哌啶基)-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（**2**）经取代反应，得比拉斯汀甲酯（**21**）[6-7]，最后水解得 **1**[5]。

该路线采用 Wolff-Kishner- 黄鸣龙反应还原羰基，需高温，且肼的毒性较大；化合物 **21** 为油状物，不易转移、定量，操作不便。另有改进路线[6]采用三氟乙酸 / 三乙基硅烷体系还原羰基制备 **20**，**20** 先与 **13** 进行选择性亲核取代得 **22**，**22** 再与 **15** 经亲核取代反应制得 **21**，最后水解制备 **1**。总收率 53.5%，纯度 99.3%。

该路线中，化合物 **13** 结构中含有 2 个易被取代的氢，会产生较多的异位取代副产物。

路线③：以 **5** 为原料，依次经 Stille 偶联、硼氢化 - 氧化、甲磺酰基保护反应，再与 **13** 通过 3 步反应得 **2**，经烷基化反应制得 **21**，最后水解得 **1**[7]。总收率 25.8%。

该路线涉及有机锡、硼烷二甲硫醚络合物，会污染环境，后处理成本高。

路线④：以 4- 甲基苯乙醇（**26**）为起始原料，先经对甲苯磺酰氯（TsCl）保护羟基得 4- 甲基苯乙基对甲苯磺酰酯（**27**），再与化合物 **2** 反应构建中间体骨架。随后，用 *N*- 溴代琥珀酰亚胺（*N*-bromosuccinimide，NBS）选择性苄位溴代，接着经格氏反应引入羧基并转化为甲酯，再对苄位双甲基化得化合物 **21**，最后水解制得 **1**[11]。总收率 32.6%，纯度 96.3%。

该路线同样涉及格氏试剂，且需要与二氧化碳进行非均相反应，工业化难度较大。

路线⑤：专利[12-13]对苯并 [*d*] 咪唑的构建进行了研究。以 2- 硝基苯胺（**32**）为原料，与 4- 甲酰基哌啶 -1- 羧酸叔丁酯（**33**）经还原 - 关环反应，得 4-(1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑 -2- 基) 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯（**34**）。**34** 再与 **15** 经 *N*- 烷基化反应、水解反应，最后与 2- 甲基 -2-[4-[2-(甲苯磺酰氧基) 乙基] 苯基]- 丙酸钠（**36**）经取代反应，得目标产物 **1**[12]。总收率 72.4%。

该路线中的化合物 **33** 和 **36** 均不能从市场购得；另外，在 **1** 合成过程中，需纯化 20 h，时间较长，降低了工业化生产效率[13]。

本课题组参考文献[4-5,14-16]，报道了一种制备 **1** 的新方法（图 2）。

以商品化的 **2** 为起始原料，与 2- 氯乙醇经亲核取代反应，得 2-[1-(2- 羟乙基) 哌啶 -4- 基]-1-(2- 乙氧基乙基)-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（**3**），**3** 经 NBS/ 三苯基膦溴代得 2-[1-(2- 溴乙基) 哌啶 -4- 基]-1-(2- 乙氧基乙基)-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（**4**），**4** 和 **5** 经 Nigishi 交叉偶联反应后成盐，得比拉斯汀甲酯盐酸盐（**6**），**6** 在碱性条件下水解，再经甲醇重结晶后，得目标产物 **1**。总收率 70.7%，纯度 99.7%。

本工艺具有以下优势。①制备 **4** 时，参考文献采用 2 步反应的策略，即在 **2** 上先引入羟乙基[14]，然后溴代[15]制得 **4**，收率（88%）较单纯采用 1,2- 二溴乙烷制备（收率 14%[16]）时高。②制备 **21** 时，参考文献[17]将 **4** 与 **5** 进行 Nigishi 交叉偶联反应，提高收率；后通过成盐处理油状物 **21**，制得固体形态的 **6**，该中间体易于转移、定量，可简化操作，同时可有效除去反应中过量的 **4**；此外，该酸性体系也可除去少量单质锌，有效降低无机杂质的残留。

该路线操作简便、反应条件温和，所得产品总

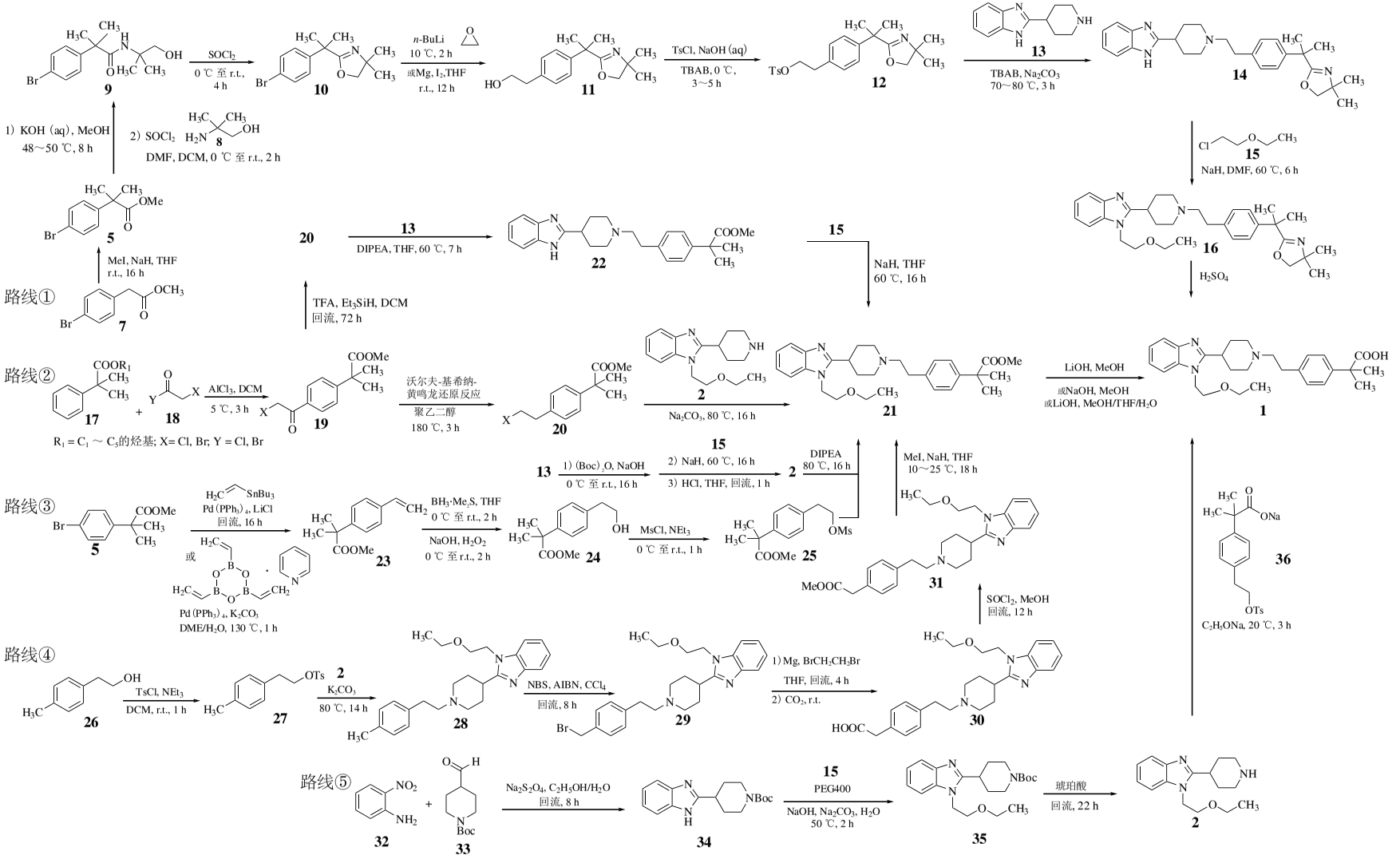


图 1　1 的合成路线图解

Fig.1　Graphical Synthetic Routes of **1**

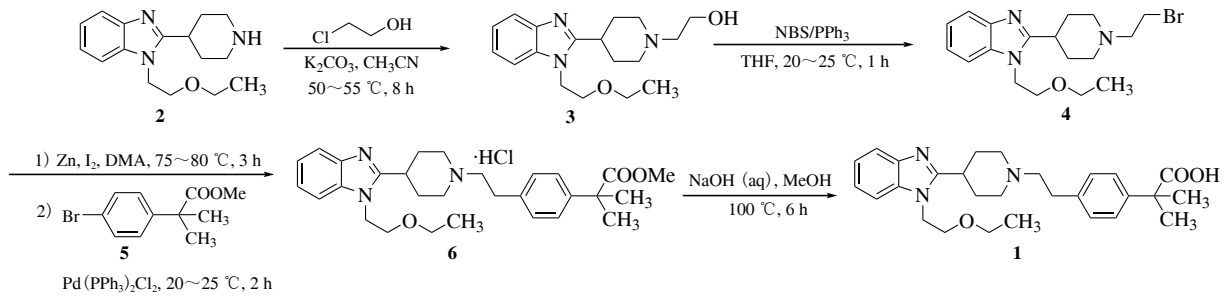


图 2　1 的合成新路线

Fig.2　Novel Synthetic Route of **1**

收率及纯度均较高，适合工业化生产，其中由化合物 **4** 和 **5** 制备 **6** 的方法为首次报道。

实验部分

2-[1-(2- 羟乙基）哌啶 -4- 基]-1-(2- 乙氧基乙基）-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（3）

室温，将化合物 **2**（274.75 g，1.0 mol，上海派沃缺生物科技有限公司）、2- 氯乙醇（89.46 g，1.1 mol，上海派沃缺生物科技有限公司）、碳酸钾（165.85 g，1.2 mol）和乙腈（2.5 L）加至 5 L 反应瓶中，控温 50 ～ 55 ℃反应 8 h。反应液过滤除去无机盐，滤液减压浓缩至干，得淡黄色油状液体 **3**（320.16 g，100 %）。无需精制，直接用于下一步反应。ESI-MS（*m*/*z*）：318.206 8[M+H]$^+$。

2-[1-(2- 溴乙基）哌啶 -4- 基]-1-(2- 乙氧基乙基）-1*H*- 苯并 [*d*] 咪唑（4）

室温，将三苯基膦（275.41 g，1.05 mol，安徽泽升科技股份有限公司）和 THF（8 L）加至 30 L 反应瓶中，搅拌溶清，控温 20 ℃以下加入 NBS（186.88 g，1.05 mol，安徽泽升科技股份有限公司），加入过程中有大量黄白色固体析出，继续搅拌 0.5 h，加入上述所得 **3**（320.16 g，1.0 mol），控温 20 ～ 25 ℃反应 1 h。反应液减压浓缩至干，得白色固体，用 DMF（1.2 L）溶解，加入甲醇和纯化水（体积比 3 ∶ 1）的混合溶液（2.5 L），重结晶后得白色固体 **4**（336.60 g，88.5 %）。mp 168.4 ～ 171.0 ℃。ESI-MS（*m*/*z*）：380.127 8[M+H]$^+$。

比拉斯汀甲酯盐酸盐（6）

室温，氩气保护下，将碘（11.17 g，0.044 mol）、锌粉（86.30 g，1.32 mol）和干燥的 *N*,*N*- 二甲基乙酰胺（4 L）加至 10 L 反应瓶中，控温 75 ～ 80 ℃，搅拌至碘红色消失，再加入 **4**（335.00 g，0.88 mol），继续控温 75 ～ 80 ℃反应 3 h。反应液降至 20 ～ 25 ℃，加入 **5**（98 %，229.39 g，0.84 mol）和双三苯基膦二氯化钯 [Pd$(PPh_3)_2Cl_2$，12.35 g，17.6 mmol]，继续控温 20 ～ 25 ℃反应 2 h。反应液用硅藻土过滤，滤液倾入纯化水（8 L）中，用 DCM（3 L×3）萃取后，有机相经饱和氯化钠水溶液（3 L）洗涤，有机相减压浓缩至干，向剩余物中加入 33 %盐酸乙醇溶液 107 g，成盐后过滤，滤饼用乙醇淋洗后于 60 ℃减压干燥后得白色固体 **6**（389.53 g，90.2 %）。mp 152.6 ～ 154.6 ℃（文献[18]：152.2 ～ 159.5 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz，DMSO-d_6）δ: 7.59（dd, *J*=7.32、0.90 Hz, 1H），7.55（dd, *J*=7.62、0.90 Hz, 1H），7.26 ～ 7.29（m, 4H），7.16 ～ 7.22（m, 2H），4.46（t, *J*=5.04 Hz, 2H），3.67（t, *J*=5.10 Hz, 2H），3.62 ～ 3.66（m, 2H），3.59（s, 3H），3.34 ～ 3.38（m, 3H），3.25 ～ 3.29（m, 2H），3.06 ～ 3.15（m, 2H），2.99 ～ 3.04（m, 2H），2.10 ～ 2.22（m, 4H），1.49（s, 6H），1.00（t, *J*=6.96 Hz, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz，DMSO-d_6）δ: 176.35, 164.47, 156.94, 143.08, 135.75, 134.69, 128.80, 125.76, 121.75, 121.45, 118.61, 110.41, 68.32, 65.80, 56.72, 52.04, 51.15, 45.86, 43.17, 30.71, 29.22, 28.14, 26.36, 14.92。ESI-MS（*m*/*z*）：478.310 2 [M－HCl+H]$^+$。

比拉斯汀（1）

将氢氧化钠（134.80 g，3.37 mol）和纯化水（350 mL）加至 1 L 反应瓶中，搅拌溶清后降至室温，加入甲醇（1 L）和 **6**（385.58 g，0.75 mol），升至 100 ℃回流反应 6 h，降至室温。反应液用 12 mol/L 盐酸调至 pH 5 ～ 6，有白色固体析出，搅拌析晶 3 h，过滤，滤饼用甲醇（3 L）重结晶，得白色固体 **1**（308.08 g，88.6%）。mp 200.0 ～ 202.2 ℃（文献[18]：199.9 ～ 203.8 ℃）。纯度 99.7%［HPLC 归一化法：色谱柱 YMC-Triart C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 10 mmol/L 磷酸氢二钾、乙腈和 THF（体积比 750 ∶ 150 ∶ 100，用磷酸调至 pH 7.0），B 为 10 mmol/L 磷酸氢二钾、乙腈和 THF（体积比 150 ∶ 800 ∶ 50，用磷酸调至 pH 8.0），梯度洗脱（0—30 min，A 100%—70%；30—50 min，A 70%—0；50—60 min，A 0）；检测波长 210 nm；柱温 50 ℃；流速 0.8 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 42.0 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 7.55（dd, *J*=6.90、1.14 Hz, 1H）, 7.51（dd, *J*=6.90、1.02 Hz, 1H）, 7.26（dd, *J*=6.48、1.80 Hz, 2H）, 7.20（d, *J*=8.28 Hz, 2H）, 7.12 ～ 7.18（m, 2H）, 4.39（t, *J*=5.10 Hz, 2H）, 3.65（t, *J*=5.10 Hz, 2H）, 3.35（q, *J*=6.96 Hz, 2H）, 3.06 ～ 3.11（m, 2H）, 3.00 ～ 3.05（m, 1H）, 2.75（t, *J*=7.32 Hz, 2H）, 2.57（t, *J*=7.32 Hz, 2H）, 2.14（td, *J*=11.28、3.42 Hz, 2H）, 1.88 ～ 1.94（m, 4H）, 1.46（s, 6H）, 1.00（t, *J*=6.96 Hz, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 177.68, 158.58, 142.63, 142.33, 138.48, 134.76, 128.54, 125.46, 121.37, 121.18, 118.44, 110.19, 68.45, 65.73, 59.98, 53.07, 45.41, 43.06, 33.36, 32.19, 30.95, 26.43, 14.92。ESI-MS（*m*/*z*）: 464.292 06 $[M+H]^+$、927.574 77 $[2M+H]^+$。

参考文献：

[1] CORCÓSTEGUI R, LABEAGA L, INNERÁRITY A, *et al*. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H_1 receptor antagonist: receptor selectivity and *in vitro* anti-histaminic activity［J］. *Drugs R D*, 2005, **6**(6): 371-384.

[2] CARTER N J. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria［J］. *Drugs*, 2012, **72**(9): 1257-1269.

[3] 刘晓庆, 邢爱敏, 刘贻孙. 组胺 H_1 受体拮抗剂比拉斯汀［J］. 药学进展, 2010, **34**(7): 331-333.

[4] ORJALES A, VRUBIO V, BORDELL M. Benzimidazole derivatives with antihistaminic activity: EP, 0818454A1［P］. 1998-01-14.

[5] 王　蕾, 李　科, 王　倩, 等. 2-（4-卤乙基）苯基-2-甲基丙酸酯的制备方法及合成比拉斯汀的方法: 中国, 102675101A［P］. 2012-09-19.

[6] 孔　昊, 耿海明, 梅玉丹, 等. 比拉斯汀的合成［J］. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(7): 677-679.

[7] COLLIER S J, WU X, POH Z, *et al*. Alternative synthesis of bilastine［J］. *Synth Commun*, 2011, **41**(9): 1394-1402.

[8] 杨文谦, 唐　伟, 詹祖金, 等. 一种2-甲基-2'-苯基丙酸衍生物的制备方法及中间体: 中国, 107365297A［P］. 2017-11-21.

[9] 宋丽丽, 王金星, 张新涛. 一种比拉斯汀的制备工艺: 中国, 111039922A［P］. 2020-04-21.

[10] 李春浩, 具滋奕, 权景灿, 等. 2-甲基-2'-苯基丙酸衍生物的制备方法和新的中间体化合物: 中国, 101952273A［P］. 2011-01-19.

[11] 梅开忠, 黄　欣. 比拉斯汀化合物及其制备方法: 中国, 104530002A［P］. 2015-04-22.

[12] 李　震, 颜成刚, 杨玉发. 一种比拉斯汀的制备方法: 中国, 106146459A［P］. 2016-11-23.

[13] 王　军, 岳淑娟, 武玉梅. 一种比拉斯汀的制备方法: 中国, 110903278A［P］. 2020-03-24.

[14] 王兰周. 一种新的制备甲磺酸普立地诺的方法: 中国, 103254154A［P］. 2013-08-21.

[15] BOSE A K, LA B. A facile replacement of hydroxyl by halogen with inversion［J］. *Tetrahedron Lett*, 1973, **14**(40): 3937-3940.

[16] THANSANDOTE P, CHONG E, FELDMANN K O, *et al*. Palladium-catalyzed domino C-C/C-N coupling using a norbornene template: synthesis of substituted benzomorpholines, phenoxazines, and dihydrodibenzoxazepines［J］. *J Org Chem*, 2010, **75**(10): 3495-3498.

[17] HUO S. Highly efficient, general procedure for the preparation of alkylzinc reagents from unactivated alkyl bromides and chlorides［J］. *Org Lett*, 2003, **5**(4): 423-425.

[18] ZEZULA J, HAJICEK J. A process for the preparation of a derivative of 2-methyl-2'-phenylpropionic acid using new intermediates. WO, 2014026657［P］. 2014-02-20.